



VYSOKÉ UČENÍ TECHNICKÉ V BRNĚ  
BRNO UNIVERSITY OF TECHNOLOGY



FAKULTA STROJNÍHO INŽENÝRSTVÍ  
**ÚSTAV FYZIKÁLNÍHO INŽENÝRSTVÍ**

FACULTY OF MECHANICAL ENGINEERING  
*Institute of Physical Engineering*

# ZVÝRAZNĚNÍ KONTRASTU PRO ROZLIŠENÍ TKÁNÍ A DETEKCI KONTRASTNÍCH NANOČÁSTIC METODAMI MAGNETICKOREZONANČNÍHO ZOBRAZOVÁNÍ

CONTRAST ENHANCEMENT FOR TISSUE DISCRIMINATION AND CONTRAST NANOPARTICLE  
DETECTION BY MRI

DIPLOMOVÁ PRÁCE  
MASTER'S THESIS

AUTOR PRÁCE  
AUTHOR

BC. JAROMÍR BAČOVSKÝ

VEDOUCÍ PRÁCE  
SUPERVISOR

ING. ZENON STARČUK, CSC.

BRNO 2013



Prohlašuji tímto, že jsem diplomovou práci vypracoval samostatně a uvedl v seznamu literatury veškerou použitou literaturu a další informační zdroje.

Jako autor uvedené diplomové práce dále prohlašuji, že v souvislosti s vytvořením této diplomové práce jsem neporušil autorská práva třetích osob, zejména jsem nezasáhl nedovoleným způsobem do cizích autorských práv osobnostních a/nebo majetkových a jsem si plně vědom následků porušení ustanovení § 11 a následujících zákona č. 121/2000 Sb., o právu autorském, o právech souvisejících s právem autorským a o změně některých zákonů (autorský zákon), ve znění pozdějších předpisů, včetně možných trestně právních důsledků vyplývajících z ustanovení části druhé hlavy VI. díl 4 zákona č. 40/2009 Sb., Trestní zákoník.

V Brně dne.....

---

Vlastnoruční podpis autora



Na tomto místě chci poděkovat Ústavu přístrojové techniky Akademie věd České republiky za vstřícný přístup při řešení mé diplomové práce. Zvláště pak děkuji Ing. Zenonu Starčukovi jr., CSc. za ochotu, se kterou mě zasvěcoval do tajů nukleární magnetické rezonance.

V neposlední řadě bych rád poděkoval své rodině a všem přátelům za podporu a motivaci, kterou mi poskytovali během studia.



# Obsah

• 1.Úvod.....	12
• 2.Historie MRI.....	14
• 3.Pulsní sekvence.....	15
3.1.Gradientní echo.....	15
3.1.1.Stavba pulsni sekvence GRE.....	18
3.1.2.Spoiled GRE.....	19
3.1.3.Steady-state free precession FID gradient echo.....	20
3.1.4.Steady-state free precession echo.....	21
3.1.5.Balanced SSFP.....	22
3.1.6.Multiple-Acquisition steady-state free precession.....	24
3.1.1.Další využití gradientních polí.....	25
3.1.1.1.Frekvenční kódování (Gx).....	25
3.1.1.2.Fázové kódování (Gy).....	26
3.1.1.3.Vymezení řezu (Gz).....	26
3.2.Spinové echo.....	26
3.2.1.Multi-echo.....	27
• 4.Kontrastní látky.....	28
4.1.Definice kontrastní látky.....	28
4.2.Kontrastní látky pro MRI.....	28
4.2.1.Dělení kontrastních látek dle způsobu distribuce.....	28
4.2.1.1.Extracelulární kontrastní látky.....	28
4.2.1.1.1.Nízkomolekulární extracelulární kontrastní látky.....	29
4.2.1.1.2.Vysokomolekulární extracelulární kontrastní látky.....	29
4.2.1.2.Intracelulární kontrastní látky.....	29
4.2.2.Princip MRI kontrastních látek .....	29
4.2.2.1.Vnitřní sféra.....	31
4.2.2.2.Vnější sféra.....	32
4.2.3.Paramagnetické gadoliniové kontrastní látky.....	33
4.2.3.1.Vedlejší účinky.....	35
4.2.4.Superparamagnetické nanočástice.....	36
4.2.4.1.Susceptibilitní efekt.....	37
• 5.Spin-mřížková relaxační konstanta.....	39
• 6.Spin-spinová relaxační časová konstanta.....	40
• 7.Kontrast.....	42
• 8.Obecná charakteristika programu MRICalc.....	45
• 9.Python.....	45
9.1.Historie Pythonu.....	45
9.2.Python verze 3.2.....	46
9.3.Moduly.....	46
9.3.1.Modul Tkinter.....	46
9.3.2.Modul Math.....	46
9.3.3.Modul SciPy.....	47
9.3.4.Modul Numpy.....	47
9.3.5.Modul Matplotlib.....	47
9.4.Geany.....	47

• 10. Grafické uživatelské rozhraní MRICalc.....	48
• 11. Popis zdrojového kódu MRICalc.....	51
11.1. GUI.....	51
11.1.1. Sekce GUI.....	51
11.1.2. Databáze relaxačních časů.....	51
11.2. Vyhledávání extrému kontrastních funkcí.....	54
11.3. Funkce pro výpočet maxima kontrastu.....	54
11.4. Vykreslování grafů kontrastu v závislosti na zvoleném parametru.....	55
• 12. Praktické ověření funkce MRICalc.....	58
12.1. MRI systém na ÚPT.....	58
12.2. Fantom.....	58
12.3. Relaxometrie.....	59
.....	62
12.4. Ověření modelu MRICalc.....	62
• 13. Závěr.....	66
• 14. Seznam použité literatury.....	67



## Abstrakt

Předložená diplomová práce se zabývá mechanismy vzniku kontrastu a jeho modifikací v magneticko-rezonančních obrazech molekulárními a nanočásticovými kontrastními činidly. V teoretické části shrnuje principy vzniku kontrastu a funkce kontrastních látek se speciálním důrazem na paramagnetické gadoliniové kontrastní látky a superparamagnetické nanočástice.

Na základě analýzy typických MRI sekvencí si diplomová práce kladla za cíl vytvořit softwarovou aplikaci nazvanou MRICalc umožňující zjistit vhodné nastavení parametrů pulzní sekvence pro dosažení maximálního kontrastu.

Program byl včetně grafického uživatelského prostředí vyvíjen v programovacím jazyce Python.

V základní nabídce obsahuje pulsní sekvence spinové echo, FLASH, SSFP-Echo, TrueFISP, Dual - echo SSFP, Dual - echo GRE a FISP.

Program umožňuje výpočet parametrů pulsní sekvence (opakovací čas, echo čas, sklápěcí úhel), kde nastává maximum kontrastu a vykreslení grafu průběhu kontrastu v závislosti na zvoleném proměnném parametru. Uživatel vybírá z předem definovaných látek, mezi kterými má být optimalizován kontrast.

Korektní funkce aplikace MRICalc byla experimentálně ověřena pomocí fantomu připraveného z roztoků síranu měďnatého a destilované vody. Síran měďnatý plní ve fantomu funkci kontrastního činidla.

Měření probíhalo na preklinickém MR systému Bruker Avance III 94/30 instalovaném v ÚPT AV ČR, v.v.i. Byla proměřena křivka kontrastu pro sekvenci FLASH, která je typickou variantou gradientního echa. Výsledek měření byl následně srovnán s teoretickým modelem spočteným aplikací MRICalc.

## Abstract

Magnetic resonance imaging is a routine and powerful diagnostic technique capable of providing detailed information about the structure and composition of the tissues.

This diploma thesis is concerned with the mechanisms of contrast origin and contrast modifications by molecular and nanoparticle contrast agents. First sections of the thesis summarize basic knowledge about pulse sequences and it aims to provide an overview on MRI contrast agent with a special emphasis on paramagnetic gadolinium contrast agents and superparamagnetic nanoparticles.

The main purpose of this study is to develop the software called MRICalc, which is able to optimize contrast in MRI images. Based on analysis of signal formula of typical pulse sequences, MRICalc is able to propose the parameters of the pulse sequence for compartment-specific enhancement of the contrast. User chooses from the list of the samples and after calculation he obtains the values of echo time, repetition time and flip angle, all of which simultaneously seem to create the appropriate setting to enhance the contrast. MRICalc also allows to plot contrast function with respect to the chosen parameter.

Software, including its graphical user interface, is designed in Python.

The sample consists from solution of  $\text{CuSO}_4$  and distilled water was designed to verify the correct function of MRICalc. Sulphate represents a contrast agent.

Preclinical MR system Bruker BioSpec 94/30 USR located at Institute of Scientific Instruments of the ASCR, v.v.i was used to measure contrast curve of FLASH pulse sequence, which is a typical representative of gradient echo. Results of the measurement were compared to the theoretical model provided by MRICalc.

## **Seznam použitých zkratek**

CNS – centrální nervová soustava

CT – Computed Tomography

FOV – Field of view

GNU – General Public Licence

GUI – Graphical User Interface

MRI – Magnetic Resonance Imaging

NMR – Nuclear Magnetic Resonance

ROI – oblast zájmu (region of interest)

GRE – gradientní echo

SE – spinové echo



## 0. Úvod

*„Uprostřed každého problému se nachází příležitost.“*

Albert Einstein

Magneticko-rezonanční zobrazování je široce rozšířenou tomografickou metodou užívanou v diagnostické praxi. Oproti jiným metodám užívaným v diagnostické radiologii se vyznačuje vysokou přesností při zobrazení většiny měkkých tkání. Za nezanedbatelné pozitivum může být brán fakt, že nevystavuje pacienta škodlivému ionizujícímu záření a má malé množství absolutních kontraindikací. Díky vysokému výkonu současných systémů je možné dosáhnout rozlišení dalece přesahující možnosti počítačové tomografie nebo rentgenu. Některé tkáně, jako například centrální nervovou soustavu, navíc nebylo možné dříve neinvazivně zobrazit. Značného zlepšení obrazu může být dosaženo podáním kontrastní látky, jejíž přítomnost vede ke zvýšení kontrastu a zvýraznění anatomických struktur a patologie vzorku.

Aplikace kontrastní látky je již nutné považovat za invazivní metodu vzhledem k jeho potenciálním vedlejším účinkům. Statisticky se však u každého druhého až třetího MRI vyšetření nějaký druh kontrastní látky použije. Z toho důvodu se dostává jejich výzkumu značné pozornosti.

Nesporné výhody MRI jsou však vyvažovány vysokou cenou vyšetření, proto je kladen značný důraz na získání co možná největšího užitku z výsledného obrazu.

Má diplomová práce se zabývá optimalizací kontrastu u magneticko-rezonančního zobrazování. Zvláštní důraz je kladen na metody zvýšení kontrastu aplikací kontrastních látek.

Téma jsem si vybral na základě mé dlouhodobé spolupráce s Ústavem přístrojové techniky AV ČR, která trvá již od gymnaziálních let. Při výběru konkrétního tématu jsem zvažoval několik možností. Nakonec však zvítězil můj zájem o magneticko - rezonanční zobrazování aplikované pro diagnostické účely v medicíně. Kontrastní látky byly tedy logickou volbou.

V první teoretické části se zabývám mechanismy vzniku kontrastu a jeho modifikací v MR obrazech molekulárními a nanočásticovými kontrastními činidly. Podrobně jsou rozebrány principy vzniku signálu u vybraných základních typů pulsních sekvencí včetně nastínění odvození jeho analytického vyjádření.

Na základě analýzy typických MRI sekvencí jsem si kladl za cíl vytvořit softwarovou aplikaci nazvanou MRICalc, která umožňuje svému uživateli jednoduše zjistit vhodné nastavení parametrů pulzní sekvence pro dosažení maximálního kontrastu. Volba vhodných parametrů pulzní sekvence je zcela zásadní pro získání kvalitního obrazu.

Dílčím cílem bylo zvládnutí základů programovacího jazyka Python, který byl pro mě úplnou novinkou. Pomocí tohoto jazyka byla vytvořena celá aplikace včetně grafického uživatelského rozhraní, které by mělo uživateli poskytovat jednoduché ovládání a umožnit rychlé dosažení potřebné informace.

Má práce má přispět k rozvoji měřících metod na preklinickém MR systému Bruker Avance III 94/30 instalovaném v ÚPT AV ČR, v.v.i v rámci projektu ALISI.

# 1. Historie MRI

Pochopení základních principů, na nichž je vystavěna teorie nukleární magnetické rezonance, šla na počátku minulého století ruku v ruce s novými převratnými objevy v oblasti kvantové mechaniky. Za první opravdu význačný milník můžeme považovat tvrzení švýcarského fyzika Wolfganga Pauliho o působení magnetického pole na atomová jádra s jaderným spinem a magnetickým momentem, které vede k rozštěpení jejich energiových hladin.

Na podzim roku 1945 objevily jev magnetické rezonance nezávisle na sobě týmy dvou fyziků Felixe Blocha<sup>1</sup> pracujícího ve Stanfordu a Edwarda Purcella<sup>2</sup> z Cambridge. Po řadě neúspěšných pokusů se jim podařilo prokázat, že jádra atomů vystavená silnému magnetickému poli jsou schopná absorbovat radiofrekvenční vlny. O sedm let později za tento objev společně získali Nobelovu cenu (1952).

Na přelomu 60. a 70. let došlo s rozvojem informačních technologií a supravodivých materiálů, které byly dosud limitujícím prvkem, k výraznému vývoji NMR. Prve zmíněný prvek umožnil rychlé zpracování FID signálu, jehož teoretický základ položil již na počátku 19. století francouzský matematik a bonapartista Baptiste Joseph Fourier. [1] O více než století později byla tato metoda využita Richardem R. Ernstem při převedení v čase dozívající indukce (FID) do klasické podoby frekvenčního spektra, které je přesným obrazem struktury měřeného vzorku. Za vývoj metod NMR spektroskopie vysokého rozlišení, fourierovské NMR, obdržel roku 1991 Nobelovu cenu. [1]

Na konci 70. let se začala používat metoda dvou a vícerozměrné spektroskopie, která pomohla vyřešit překryv signálů ve složitých jednorozměrných spektrech. Od té doby NMR již definitivně překročila oblast čisté fyziky a je využívána v dalších vědních oborech, například v chemii ke strukturální analýze látek, biochemii, strukturální biologii, krystalografii a především pak v medicíně.

Praktické využití jakožto zobrazovací metody (MRI) umožnil roku 1971 objev Raymonda Damadiana. Ukázal, že chování vody v různých tkáních je odlišné. To platí nejen mezi jednotlivými druhy tkání, ale i pro zdravou a nemocnou tkáň. Rozdíl spočívá především v pohyblivosti jednotlivých atomů, která je dána teplotou, obsahem solí a iontů. První MRI snímek byl publikován v roce 1973 a již v lednu následujícího roku byl pořízen obraz prvního živého tvora - laboratorní myši. O 4 roky později se objevily studie pracující s lidskými subjekty. Od té doby se z magnetické rezonance stala jedna z nejpřínosnějších diagnostických metod. [1]

---

1 **Felix Bloch** (\* 23. 10. 1905, † 10. 9. 1983), americký fyzik narozený ve švýcarském Curychu, který emigroval do USA po Hitlerově nástupu k moci v roce 1933. Roku 1934 se stal zaměstnancem Standfordské university v Palo Alto, v průběhu 2. Světové války pracoval v Los Alamos na jaderném výzkumu a na Harvardově universitě na výzkumu radarových systémů a po jejím skončení se vrátil do Stanfordu, kde rozvinul princip NMR. V letech 1954–1955 se stal prvním ředitelem organizace European Organization for Nuclear Research (CERN).

2 **Edward Mills Purcell** (\*30. 8. 1912, † 7. 3. 1997), narozen v Taylorville, Illinois. V průběhu 2. Světové války se stal vedoucím skupiny vyvíjející radary v Radiation Laboratory na Massachusetts Institute of Technology v Cambridge. V roce 1946 vyvinul metodu NMR a roku 1949 se stal profesorem fyziky na Harvardu. Pomocí radaru citlivého na vlnovou délku 0,21 m se mu podařilo zachytit záření atomárního neutrálního vodíku z mezihvězdného prostoru. V roce 1980 obdržel National Medal of Science.

## 2. Pulsní sekvence

Pulsní sekvenci je možno definovat jako časově uspořádaný sled událostí zahrnující RF pulzy, gradientní pole a akvizice. Jejich smyslem je vhodná manipulace s magnetizací za účelem vzniku FID signálu.

Pulsní sekvence je možno v prvním přiblížení popsat pomocí parametru TE popisujícího echo čas a TR označujícího opakovací čas.

Volba správných parametrů pulsni sekvence má zásadní význam pro dosažení optimálních výsledků měření. Pro zobrazovací techniky to znamená dosažení maximálního kontrastu.

Od doby vzniku MRI bylo vytvořeno mnoho druhů a modifikací pulsních sekvencí speciálně sestavených pro specifický typ měření. Především v oblasti medicínských diagnostických metod byla vyvinuta řada úzce zaměřených sekvencí sloužících například k zobrazování vaskulárního systému, angiografickým a kardiologickým vyšetřením, či metodám, při nichž je nezbytný zcela minimální pohyb pacienta.

Označení pro jednotlivé druhy pulsních sekvencí nebývá u různých autorů obvykle jednotné a vyskytuje se řada názvů popisujících stejnou sekvenci užívanou jiným výrobcem.

Pro účely této práce byly vybrány pulsni sekvence spinové echo a několik modifikací z rodiny gradientních ech.

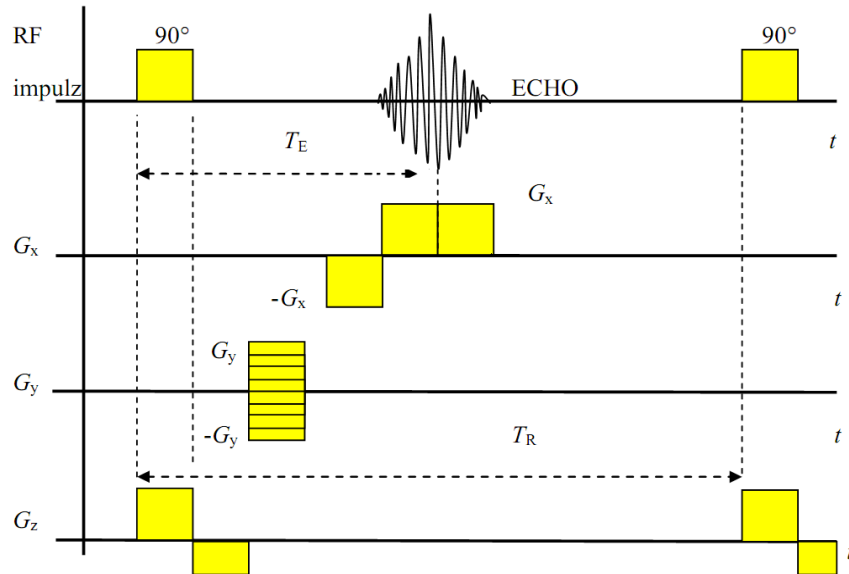
### 2.1. Gradientní echo

Gradientní echo je třída pulsních sekvencí užívaných především v aplikacích vyžadujících vysokou rychlost sběru dat. Typicky je možno se s nimi setkat u vaskulárních a kardiologických vyšetření a aplikací vyžadujících zadržení dechu. Ačkoli rychlost je hlavním aspektem pro volbu GRE sekvence u daného měření, existují i další využitelné vlastnosti mezi něž patří například hyperintenzní signál krve (bright blood). S GRE se také setkáváme u susceptibilitně-váho vaného magneticko rezonančního zobrazování díky jejich citlivosti k lokálním susceptibilitním změnám. To je způsobeno absencí  $180^\circ$  refokusačního pulzu, který by ovlivnil fázový vývoj spinového systému.

Gradientní echo je možno v literatuře nalézt také pod označením gradient-recalled echoes, gradient-refocused echo, field echo. Nejčastěji se však objevuje pod zkratkou GRE nebo GE.

Znázornění gradientů a RF pulzů v nákresech jsou čistě schématická a nevystihují jejich průběh. V praxi se zpravidla používají modulované RF pulzy a gradientní pole také nemají pravoúhlý průběh, na začátku a na konci obsahují náběhovou rampu.

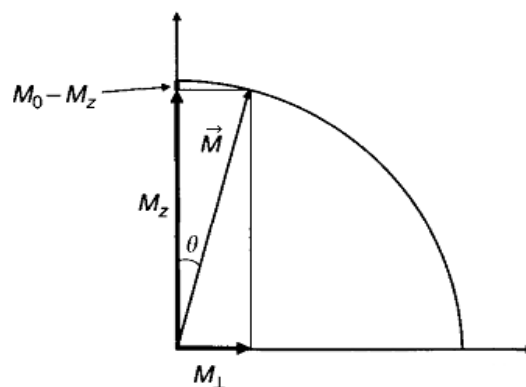




Obr. 1: Schéma pulsní sekvence Gradientní echo.[12]

Gradientní echo má několik variant lišících se parametry použitých pulsů a jejich načasováním. Jednu vlastnost však mají všechny modifikace GRE společnou: K refokusaci pulzu je použito gradientního pole. Nejdříve jsou spinové isochromáty rozfázovány gradientem ve vyčítacím směru (readout prephasing gradient) a následně jsou opětovně sfázovány gradientním polem opačného směru (readout gradient). Tím dojde ke vzniku radiofrekvenčního spinového echa.

GRE je považováno za rychlou zobrazovací techniku, jelikož se typicky používají excitační pulzy sklápějící magnetizaci o úhel menší než  $90^\circ$ . V praxi to má za následek, že longitudinální složka magnetizace nepotřebuje dlouhý interval k návratu do směru hlavního magnetického pole. To je možno zohlednit při volbě opakovacího času. Rychlá  $T_1$  obnova proto umožňuje volit krátké TR běžně v rozmezí 2 ms–50 ms. Malý sklápěcí úhel zároveň zajišťuje dostatečnou velikost transverzální složky magnetizace s minimálním efektem na longitudinální magnetizaci, jejíž majoritní část ponechá neporušenou. Jak je vidět z obrázku 2, úbytek longitudinální magnetizace ( $M_0 - M_z$ ) je mnohem menší než transverzální přírůstek magnetizace  $M_\perp$ . [15]



Obr. 2: Vliv sklápěcího úhlu  $\theta$  na velikost výsledné longitudinální a transverzální magnetizace.[15]

Z důvodu absence  $180^\circ$  refokusačního pulzu je GRE citlivé k lokálním nehomogenitám pole. Uvažujeme-li tedy vlivy na výsledný kontrast v obraze, je nutné s tímto aspektem počítat a místo běžné spin-spinové relaxační časové konstanty  $T_2$  uvažovat zdánlivou spin-spinovou relaxační konstantu  $T_2^*$  (apparent  $T_2^*$ ):

$$\frac{1}{T_2^*} = \frac{1}{T_2} + \frac{1}{T_2'}$$

kde  $T_2'$  označuje člen zahrnující vliv nehomogenit hlavního magnetického pole  $\Delta B$  a gyromagnetického poměru  $\gamma$ :

$$T_2' \sim \frac{1}{\gamma \Delta B}$$

Změna  $T_2^*$  zdůrazňuje závislost na vnějších parametrech, jako jsou susceptibilitní změny ve vzorku či správné našimování pole. Vliv těchto faktorů vede k vyšší náchylnosti ke ztrátám v intenzitě signálu.

Celkově lze kontrast při použití GRE sekvence považovat za váhovaný faktorem  $e^{\frac{-TE}{T_2^*}}$ .

Při popisu vlastností gradientních ech se využívá pojmu ustálený stav (steady state). Jedná se o dynamickou rovnováhu mezi longitudinální a transverzální složkou magnetizace, která se ustaví po jistém počtu opakování excitačního pulzu. Rovnovážný stav nenastává okamžitě při vykonání první periody opakovacího času. Je to způsobeno různým počátečním stavem magnetizace na začátku TR intervalu. Teprve po provedení několika úvodních excitačních pulzů jsou si hodnoty longitudinální magnetizace v odpovídajících bodech TR intervalu rovny.

Další důležitý parametr rozlišující základní druhy gradientních ech je stav transverzální magnetizace před excitačním pulzem. Pokud dojde během TR intervalu k celkovému vymizení transverzální magnetizace před následujícím excitačním pulzem, jsou takové GRE sekvence označovány termínem spoiled.

V případě, kdy se zachovává nenulová složka transverzální magnetizace, hovoříme o ustáleném stavu s volnou precesí (steady-state free precession). [6]

Vhodnou volbou parametru TR vzhledem k relaxačním konstantám  $T_1$  a  $T_2$  vzorku lze docílit zvýraznění vlivu změn těchto konstant na výsledný obraz nebo váhování.

Pokud je opakovací čas výrazně větší než spin-mřížková relaxační časová konstanta  $T_1$ , sekvence s každou periodou opakovacího času začíná s plně obnovenou longitudinální magnetizací, čímž je dosaženo váhování na hustotu protonů.

Je-li délka opakovacího času srovnatelná s  $T_1$  a zároveň výrazně větší než  $T_2$ , dochází pouze k částečné obnově longitudinální magnetizace a ustavení dynamické rovnováhy vzhledem k této složce magnetizace. Tento proces je možno kontrolovat pomocí nastavení sklápěcího úhlu. Výsledný obraz je váhovaný k  $T_1$ .

V případě srovnatelného opakovacího času s hodnotou  $T_1$  i  $T_2$ , dochází k ustavení dynamické rovnováhy obou složek magnetizace - transverzální i longitudinální. Kontrast je v tomto případě silně závislý na volbě sklápěcího úhlu a je váhovaný k  $T_1$  resp.  $T_2/T_1$ . [15]

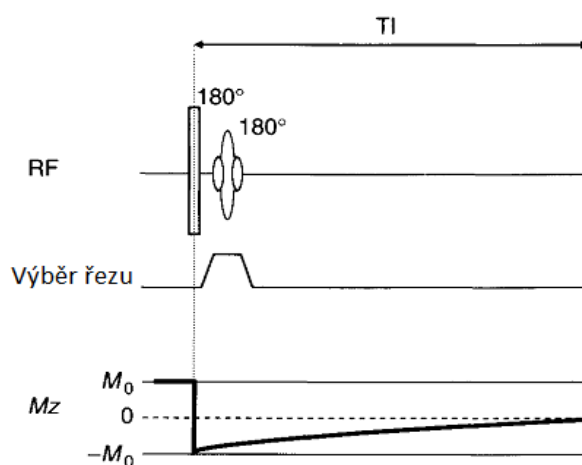
Chceme-li v obraze zvýraznit susceptibilitní změny, je možné toho dosáhnout nastavením vhodného echo času. Použijeme-li sekvenci Spoiled GRE je nutné k

dosažení susceptibilitně váhovaného obrazu echo čas prodloužit, naopak při použití Balanced GRE se susceptibilitní váhování projeví při zkracování echo času [7].

### 2.1.1. Stavba pulsní sekvence GRE

Excitační pulz je sice jediným pulzem během periody opakovacího času, GRE pulsní sekvence jako celek však obsahuje i další moduly připravující vhodný stav magnetizace před zahájením samotných excitačních pulzů. Tyto postupy přípravy kontrastu či magnetizace jsou do pulsní sekvence včleněny především z důvodu nastavení požadovaného druhu kontrastu v obraze. Existuje řada využívaných metod, avšak jejich cíl je vždy stejný: nastavit longitudinální magnetizaci na požadovanou hodnotu. Mezi základní techniky řadíme:

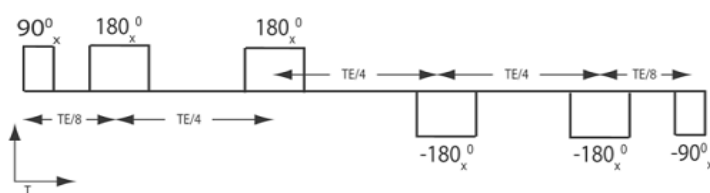
- **Saturace tuku** – aplikování spektrálně selektivního  $90^\circ$  pulzu následovaného rozfázováním spinů vede k potlačení magnetizace v tucích. [9]
- **Inversion Recovery** – bývá často řazena jakožto samostatný druh pulsní sekvence. Princip spočívá v provedení  $180^\circ$  pulzu následovaného intervalem nazývaným inversion time TI a poté  $90^\circ$  RF pulzem. Reziduální longitudinální magnetizace je tímto procesem překlomena do transverzální roviny xy, kde může být detekována. Tato technika má využití především v potlačení signálu z tkání s dlouhou  $T_1$  relaxací jako je mozkomíšní mok při zobrazování typu FLAIR či pro měření perfuze.[13]
- **Double Inversion Recovery** – Obvykle označované pouze zkratkou Double IR, DIR, 2IR [22]. Dva  $180^\circ$  pulzy s rozdílnou prostorovou selektivitou. První je neselektivní  $180^\circ$  RF pulz, který kompletně invertuje longitudinální magnetizaci  $M_0$  okamžitě následovaný prostorově selektivním  $180^\circ$  RF pulzem působícím pouze na vybraný řez. Tím dojde k obnově longitudinální magnetizace pouze v oblasti řezu, zatím co magnetizace v ostatních částech objemu zůstane invertována[13].



Obr. 3: Schéma přípravného modulu Double IR. [15]

Jedná se o techniku užívanou především v angiografii k potlačení signálu z krevního řečiště. Často se používá označení dark blood či black blood. Tyto termíny vypovídají o intenzitě signálu nikoli o barevném zobrazení na snímku. Absence signálu z krve je způsobena díky neustálému proudění krve skrz zobrazovaný řez. Krev s dvojitě invertovanou magnetizací nahradí ta, která byla vystavena pouze jednomu  $180^\circ$  pulzu [18].

- **T2-Prep** – Příprava  $T_2$  je vykonána překlacením magnetizace do transversální roviny  $90^\circ$  RF pulzem a po uplynutí určitého času, který je obvykle vyplněn několika refokusačními  $180^\circ$  RF pulzy, je magnetizace překlacena zpět do longitudinální složky. Tato metoda minimalizuje vlivy nehomogenit magnetického pole a zároveň poskytuje  $T_2$  váhovany kontrast v obraze. Obvykle je používána v rámci rychlých sekvencí EPI. [18]



Obr. 4: Schéma neadiabatického  $T_2$  přípravného modulu.[15]

- **Transfer magnetizace** – Funguje na principu excitování mimorezonančních makromolekul s krátkou  $T_2$  relaxací, což vede k potlačení signálu ze svalových tkání či chrupavek. Protonová MRI je citlivá pouze k protonům s dostatečně dlouhou  $T_2$  relaxační časovou konstantou (větší než 10 ms), aby bylo dostatek času k aplikaci gradientu vymezujícího řez než se transversální magnetizace zcela rozpadne.  $T_2$  méně pohyblivých protonů vázaných v makromolekulách je ovšem obvykle kratší než 1 ms, což způsobuje, že při akvizici by neposkytovaly žádný signál. Makromolekulární protony mají však schopnost absorbovat RF pulz v mnohem širším frekvenčním rozsahu, proto se k jejich excitaci používají mimorezonanční RF pulzy včleněné do základní sekvence. [16]
- **Prostorová saturace** – Prostorová saturace je metoda omezující artefakty vzniklé pohybem vzorku. Často využívaná potlačení vlivu dýchacích pohybů břišní dutiny.

Na začátek pulsní sekvence je umístěn prostorově selektivní  $90^\circ$  RF pulz. Je vytvořeno rozfázování spinů v saturované oblasti. Tím je možno zamezit prostorovým artefaktům překlaceným do FOV. [13]

## 2.1.2. Spoiled GRE

Pulsní sekvence tohoto druhu najdeme v praxi pod názvy: Spoiled Gradient Echo (SPGR), Contrast-enhanced fast field echo (CE-FFE-T1), Fast field echo (T1-FFE), Fast low-angle shot (FLASH), Gradient Field Echo (GFE), Partial Saturation (PS), RF Spoiled Fourier Acquired Steady State Technique (RF Spoiled FAST), Radio Frequency Spoiled Steady Acquisition Rewound Gradient Echo (RSSARGE), Short Repetition

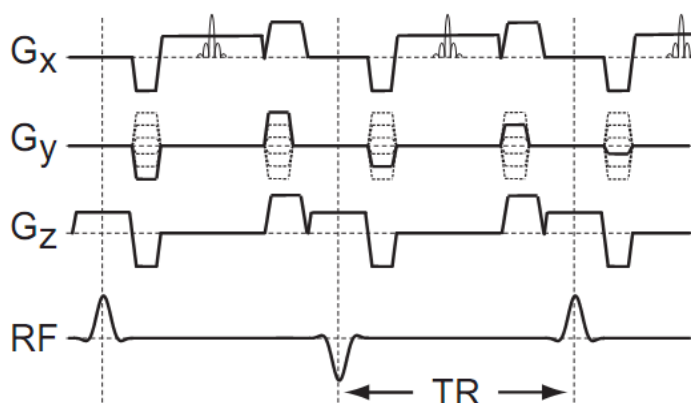
techniques (SHORT), Spoiled GRASS, T1 weighted Small Tip Angle Gradient Echo (STAGE T1W), T1 weighted Fourier Acquired Steady State Technique (T1-FAST), T1 weighted Fast Field Echo (T1-FFE). [22]

Pulsní sekvence tohoto typu se již podle názvu vyznačují nulovou transverzální magnetizací na počátku každého TR intervalu. Kompletního vymizení transverzální magnetizace může být dosaženo více způsoby. Je možno volit opakovací čas TR dostatečně dlouhý, aby transverzální magnetizace samovolně zanikla resp. se zmenšila na hodnotu blízkou nule. Tato metoda obvykle vyžaduje TR 4x-5x větší než je hodnota  $T_2$ . Jelikož je však největší výhodou GRE sekvencí jejich rychlost, není tento přístup ideální. K odstranění transverzální magnetizace se proto častěji využívají gradienty (spoiler gradient) vymezující řez na konci každého TR intervalu, případně multiřezová akvizice. [4]

Signál tvořený GRE sekvencí typu spoiled je dán vztahem [15]:

$$S = \frac{M_0 \sin \theta (1 - e^{-\frac{TR}{T_1}})}{(1 - \cos \theta e^{-\frac{TR}{T_1}})} e^{-\frac{TE}{T_2}}$$

kde  $M_0$  je původní longitudinální magnetizace a  $\theta$  sklápěcí úhel. Hodnotu  $\theta$ , v níž nabývá signál maxima, nazýváme Ernstův úhel.



Obr. 5: Schéma pulzní sekvence spoiled GRE.[9]

### 2.1.3. Steady-state free precession FID gradient echo

Do této skupiny pulsních sekvencí odvozených od principu gradientního echa řadíme pulsní sekvence označované Steady-state free precession-free induction decay (SSFP-FID), Gradient recalled acquisition in steady state (GRASS), Fast field echo (FFE) a Fast imaging with steady state free precession (FISP).

SSFP-FID je běžný typ pulsní sekvence odvozený od základního gradientního echa. Poskytuje obvykle větší signál než spoiled GRE, často však za cenu ztráty kontrastu.

Signál je dán vztahem[15]:

$$S = M_0 \operatorname{tg}\left(\frac{\theta}{2}\right) \left(1 - \frac{(E_1 - \cos \theta)(1 - E_2^2)}{\sqrt{p^2 - q^2}}\right)$$

kde  $E_2 = e^{-\frac{TR}{T_2}}$ ,  $E_1 = e^{-\frac{TR}{T_1}}$  a p, q jsou dány předpisy:

$$p = 1 - E_1 \cos \theta - E_2^2 (E_1 - \cos \theta)$$

$$q = E_2 (1 - E_1) (1 + \cos \theta)$$

## 2.1.4. Steady-state free precession echo

Sekvence Steady-state free precession echo (SSFP-Echo) můžeme u jednotlivých výrobců najít pod označeními Contrast-enhanced fast field echo-T2 (CE-FFE-T2), T2-Fast field echo (T2-FFE), Reversed fast imaging with steady-state free precession (PSIF). Ačkoli se nejedná o příliš rozšířené sekvence, na jejich principu je možné vysvětlit ustálený stav transverzální složky magnetizace (SSFP).

Tento stav nastává v případě, že je fáze v průběhu cyklů *RF pulz – TR – RF pulz...* koherentní v řádu alespoň na úrovni  $T_2$ . Fáze se tedy mezi jednotlivými RF pulzy v sekvenci nemění.

Intenzitu signálu při měření metodou SSFP-Echo je možno vyjádřit vztahem [9]:

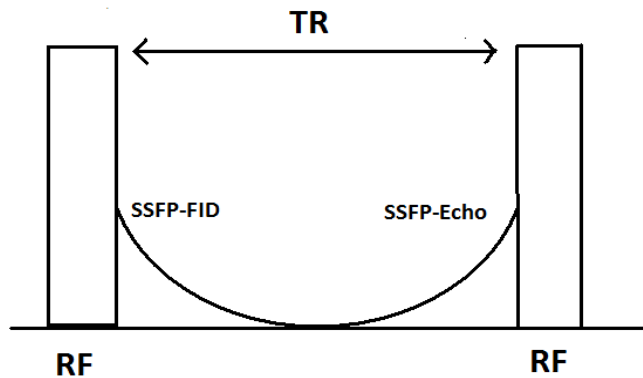
$$S = M_0 \operatorname{tg}\left(\frac{\theta}{2}\right) \left(1 - \frac{(1 - E_1 \cos \theta)(1 - E_2^2)}{\sqrt{p^2 - q^2}}\right)$$

, kde  $E_2 = e^{-\frac{TR}{T_2}}$ ,  $E_1 = e^{-\frac{TR}{T_1}}$  a p, q jsou dány předpisy:

$$p = 1 - E_1 \cos \theta - E_2^2 (E_1 - \cos \theta)$$

$$q = E_2 (1 - E_1) (1 + \cos \theta)$$

Signál u SSFP sekvencí je tvořen složkou SSFP-FID vznikající ihned po odeznění RF pulzu a echem před pulzem následujícím. Časové schéma je vidět na obrázku 6.



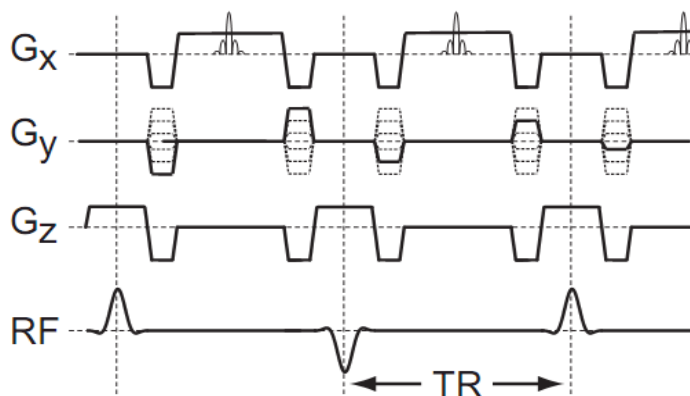
Obr. 6: Schéma SSFP sekvencí.

Mezi jejich přednosti je možné zařadit krátký zobrazovací čas, vysoký poměr signál-šum a částečná nezávislost na pohybu látky ve vzorku. Naopak jejich limity je možné spatřit ve vysokém signálu pocházejícím z pozadí a citlivosti k nehomogenitám magnetického pole.

### 2.1.5. Balanced SSFP

Sekvence tohoto typu se vyskytují pod názvy Fast imaging employing steady-state acquisition (FIESTA), Balanced fast field echo (Balanced FFE), True fast imaging with steady state free precession (TrueFISP). [22]

Jedná se o speciální typ SSFP sekvence, u níž je gradientní rozfázování v průběhu opakovacího času rovno přesně nule. Jinými slovy, každý aplikovaný gradient je kompenzován gradientem opačným. Jestliže se zároveň gradienty mezi jednotlivými TR intervaly neliší, dochází ke sfázování SSFP-FID a SSFP-echo signálu v čase TE. Celkový signál je tedy tvořen součtem obou složek a Balanced SSFP sekvence se z toho důvodu vyznačují zesíleným signálem[7].



Obr. 7: Schéma pulzní sekvence Balanced GRE. Vzhledem k orientaci druhého RF pulzu se jedná o příklad alternující sekvence.[9]

V případě analytického vyjádření signálu je třeba rozlišovat sekvence, kde mají všechny pulzy stejnou orientaci sklápěcího úhlu a sekvence s pulzy alternujícími, to znamená, že dva po sobě jdoucí pulzy mají opačnou orientaci sklápěcího úhlu. Příklad schématu alternující sekvence je možné vidět na obrázku 7, kde je zřejmá alternace u druhého pulzu, přičemž v průběhu celé sekvence by se vždy lišily pulzy se sudým a lichým pořadovým číslem.

V případě, kdy mají všechny pulzy stejný sklápěcí úhel včetně jeho orientace, lze signál vyjádřit vztahem [9]:

$$S = M_0 \sin \theta \frac{1 - E_1}{1 - (E_1 + E_2) \cos \theta + E_1 E_2} e^{-\frac{TE}{T_2}}$$

Mají-li po sobě jdoucí pulzy opačnou orientaci, platí pro signál [15]:

$$S = M_0 \sin \theta \frac{1 - E_1}{1 - (E_1 - E_2) \cos \theta - E_1 E_2} e^{-\frac{TE}{T_2}}$$

kde mají všechny symboly smysl předešlého výkladu. Použití modifikace se střídavou orientací pulzu je v praxi preferované, jelikož poskytuje vyšší signál. Není-li opakovací echo čas dostatečně dlouhý v porovnání s  $T_1$ , nedošlo by při použití shodně orientovaných RF pulzů k obnově longitudinální magnetizace v potřebné míře.

Ze vztahů je možno si povšimnout, že výsledný signál je závislý na  $T_2$  a nikoli  $T_2^*$ . V důsledku to znamená, že můžeme zanedbat nehomogenity magnetického pole. Je to však možné udělat pouze v případě, kdy dochází ke sfázování spinů ve středu TR intervalu tedy  $TE = \frac{TR}{2}$ . Za této podmínky lze ve výrazech pro signál nahradit [15]:

$$e^{-\frac{TE}{T_2}} = \sqrt{E_2} = \sqrt{e^{-\frac{TR}{T_2}}}$$

Přesune-li se echo ze středu opakovacího času, je již nezbytné započíst vliv nehomogenity magnetického pole a místo  $T_2$  uvažovat  $T_2^*$ . V praxi však tato situace příliš často nenastává, jelikož se používají extrémně krátké echo časy a citlivost k nehomogenitám magnetického pole není u této sekvence příliš významná. [10]

Použijeme-li nastavení, kdy je  $TR \ll T_2$  transformuje se výraz pro signál do tvaru [15]:

$$S \sim \frac{M_0 \sin \theta}{\left(\frac{T_1}{T_2}\right)(1 - \cos \theta) + (1 + \cos \theta)} e^{-\frac{TE}{T_2}}$$

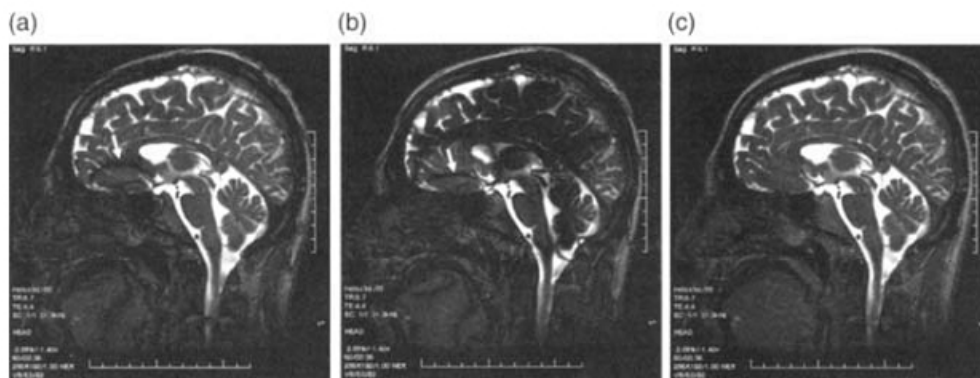


Díky členu  $\frac{T_1}{T_2}$  ve jmenovateli zlomku se považuje obraz za  $\frac{T_1}{T_2}$  váhovaný, čímž je možné vysvětlit silný signál tekutin a tuků. K jeho maximálnímu zesílení je výhodné volit sklápěcí úhel [15]:

$$\theta = \arccos\left(\frac{T_1 - T_2}{T_1 + T_2}\right)$$

### 2.1.6. Multiple-Acquisition steady-state free precession

Sekvence označované Fast imaging employing steady-state acquisition with phase cycling (FIESTA-C) nebo Constructive interference in the steady-state (CISS), případně pouze Multiple - Acquisition SSFP se využívají v případě, kdy se zobrazuje malé FOV (menší než 10cm), k omezení artefaktů v obraze. Jsou pořízeny dva (více) obrazy různými druhy pulzní sekvence, například alternující a nealternující Balanced SSFP. [2] Oba obrazy jsou sestaveny nezávisle na sobě a posléze složeny technikou nazývanou konstruktivní interference.[5] Jelikož se artefakty u obou druhů sekvencí vyskytují v jiných částech obrazu, v součtovém obraze jsou eliminovány. Tento jev je ilustrován na obr.8.



Obr. 8: (a) Alternující Balanced SSFP, (b) nealternující Balanced SSFP, (c) složený obraz CISS.[5]

Sekvence několikanásobné akvizice má několik variant, například ke zvýšení poměru signál šum se často používá čtyřakviziční metoda [15].

Jak bylo patrné z předešlého textu, existuje mnoho variant názvů popisujících často tutéž sekvenci od jiného výrobce. Pro přehlednost uvádím v následující tabulce výčet nejužívanějších názvů a zkratk pro jednotlivé skupiny GRE sekvencí [15, 22].

Komerční názvy GRE sekvencí	
Spoiled Gradient Echo	
SPGR	Spoiled Gradient Echo
CE-FFE-T1	Contrast-enhanced fast field echo-T1
T1-FFE	Fast field echo
FLASH	Fast low-angle shot
Steady-state free precession echo	
SSFP-Echo	Steady-state free precession echo
CE-FFE-T2	Contrast-enhanced fast field echo-T2
T2-FFE	T2-Fast field echo
PSIF	Reversed fast imaging with steady-state free precession
Multiple acquisition steady-state free precession	
FIESTA-C	Fast imaging employing steady-state acquisition with phase cycling
CISS	Constructive interference in the steady-state
Steady-state free precession FID gradient Echo	
SSFP-FID	Steady-state free precession-free induction decay
GRASS	Gradient recalled acquisition in steady state
FFE	Fast field echo
FISP	Fast imaging with steady state free precession
Balanced steady-state free precession	
FIESTA	Fast imaging employing steady-state acquisition
Balanced FFE	Balanced fast field echo
TrueFISP	True fast imaging with steady state free precession
Dual-Echo steady-state free precession	
DESS	Dual-echo steady state

### 2.1.1. Další využití gradientních polí

Vytvoření 2D resp. 3D obrazu, je třeba zajistit informaci o prostorové distribuci měřených parametrů. K tomuto účelu se využívá fakt, že Larmorova frekvence je závislá na magnetické indukci. Hlavní homogenní magnetické pole proto modifikujeme přidáním gradientních polí a tím dosahujeme prostorové modulace.

#### 2.1.1.1. Frekvenční kódování ( $G_x$ )

K frekvenčnímu kódování se využívá gradient ve směru osy x v průběhu akvizice. Tím vznikají rozdíly v Larmorově frekvenci v závislosti na poloze vzhledem k ose x. Echo signál je následně tvořen součtem harmonických signálů s různou frekvencí.

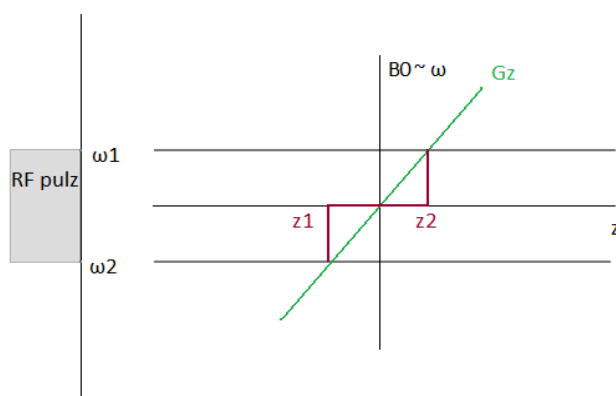
### 2.1.1.2. Fázové kódování ( $G_y$ )

Před akvizicí je aplikován gradient, který modifikuje frekvence spinové rezonance a vytváří rozfázování spinů. Fázové kódování způsobí, že všechny protony vykonávají precesní pohyb se stejnou frekvencí ovšem s odlišnou fází. Míra tohoto rozfázování je závislá na poloze a síle gradientního pole. [12]

### 2.1.1.3. Vymezení řezu ( $G_z$ )

Gradient ve směru osy z slouží k vymezení řezu ve skenovaném vzorku vybuzením pouze jistého objemu ve zvoleném poli. Excitované spiny musí splňovat rezonanční podmínku [14]:

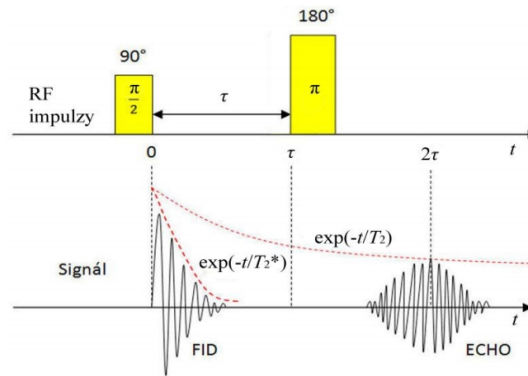
$$f = (B_0 + zG_z) \gamma$$



Obr. 9: Vymezení řezu gradientem ve směru osy z.

## 2.2. Spinové echo

Spinové echo je jedna z elementárních pulzních sekvencí. Vyskytuje se v několika modifikacích lišících se uspořádáním a druhy RF pulzů. Základní verze sekvence, od níž jsou principiálně odvozeny všechny další, je Single Spin echo (SSE). Tato sekvence obsahuje dva po sobě jdoucí RF pulzy s fází  $90^\circ$  a  $180^\circ$  s délkou řádově několika milisekund. První  $90^\circ$  pulz sklápí vektor magnetizaci do transversální roviny xy. Vlivem efektivní spin-spinové relaxace  $T_2^*$  se naruší fázová koherence spinových magnetických dipólových momentů. Následně je v čase  $\tau = \frac{TE}{2}$  aplikován jeden  $180^\circ$  refokusační RF pulz. Tím dojde ke zpětnému sfázování v čase TE. Takto vzniklý signál označujeme jako spinové echo. Nárůst a odeznívání signálu je opět způsobené efektivní spin-spinovou relaxací.[14]



Obr. 10: Schéma pulzní sekvence spinového echa. [12]

V praxi je pulzní sekvence složitější. Přidávají se moduly připravující magnetizaci před spuštěním samotného spinového echa podobně jako u GRE sekvencí.

Různým časováním pulzní sekvence lze dosáhnout odlišného váhování. V případě krátkého opakovacího času  $< 700$  ms v kombinaci s krátkým echo časem  $< 20$  ms vzniká  $T_1$  – váhovaný obraz. Dlouhý opakovací čas  $> 2000$  ms společně s krátkým echo časem  $< 20$  ms poskytuje váhování na protonovou hustotu a v případě dlouhého echo času  $> 80$  ms pak  $T_2$  – váhovaný obraz [8].

Při vyjádření intenzity signálu uvažujeme pulsní sekvenci Single-Spin Echo, v níž předpokládáme  $TR \gg T_2$ . Poté můžeme signál SE sekvence tvořené  $\theta_1 = 90^\circ$  a  $\theta_2 = 180^\circ$  RF pulzy formulovat vztahem [8]:

$$S = M_0 \left( 1 - 2e^{-\frac{TR-TE}{2T_1}} + e^{-\frac{TR}{T_1}} \right) e^{-\frac{TE}{T_2}}$$

Při běžném měření se často používají varianty, kde  $\theta_1 \neq 90^\circ$ ,  $\theta_2 \neq 180^\circ$ . V tomto případě je nutné počítat i s vlivem sklápěcího úhlu a výraz pro signál získá podstatně složitější tvar[15]:

$$S = M_0 \sin \theta_1 \sin^2 \frac{\theta_2}{2} \frac{1 + (\cos \theta_2 - 1)e^{-\frac{TR-TE}{2T_1}} - \cos \theta_2 e^{-\frac{TR}{T_1}}}{1 - \cos \theta_1 \cos \theta_2 e^{-\frac{TR}{T_1}}} e^{-\frac{TE}{T_2}}$$

Sklápěcí úhly  $\theta_1 \neq 90^\circ$ ,  $\theta_2 \neq 180^\circ$  se užívají v případě, kdy chceme zvýšit signál či maximalizovat kontrast v obraze při použití krátkého opakovacího času.

### 2.2.1. Multi-echo

Po odeznění prvního echa dochází k opětovnému rozfázování, které je možno použít k vytvoření dalšího spinového echa přidáním druhého refokusačního pulzu. Tento postup je možné opakovat vícekrát (echo train). Výsledný signál je s každou další refokusací slabší. Jeho intenzita exponenciálně s  $T_2$  klesá, což omezuje počet reálně použitelných spinových ech. Reálně se dá v některých případech krátké spin-spinové relaxace použít i více než 16 ech. [2]

## 3. Kontrastní látky

### 3.1. Definice kontrastní látky

V klinické praxi slouží kontrastní látka k odlišení anatomických struktur, zobrazení a zvýraznění patologie, případně je možné ji použít k funkčnímu zobrazení u dynamických studií. Zajišťuje zvýšení kontrastu mezi jednotlivými částmi vzorku.

Uplatnění nachází u různých druhů zobrazovacích metod. Způsob, jakým jednotlivé druhy kontrastních látek upravují kontrast, je závislý na fyzikálním principu fungování dané zobrazovací metody. Můžeme je tedy podle tohoto kritéria rozdělit na látky užívané spolu s jednotlivými zobrazovacími metodami [27]:

- Rentgenová záření (RTG, skiaskopie, CT, angiografie) - baryová či jodová kontrastní látka
- Ultrazvuk (CEUS - Contrast Enhanced UltraSound ) - kontrastní látka ve formě mikrobublinek
- MRI
- Jednofotonová emisní počítačová tomografie (SPECT) – baryové nebo jodové kontrastní látky
- Pozitronová emisní mikroskopie (PET) – baryové a jodové kontrastní látky v kombinaci s počítačovou tomografií
- Optické metody – fluorescenční mikroskopie

V dalším textu se budeme zabývat výhradně kontrastními látkami u magneticko-rezonančního zobrazování.

### 3.2. Kontrastní látky pro MRI

V současné době se směr magneticko-rezonančního zobrazování ubírá k využití silnějších magnetických polí. V běžné klinické praxi se užívají 3T, nicméně jsou již dostupné 7T celotělové systémy a výjimečně i silnější. Použití silnějšího magnetického pole s sebou nese zvýšení poměru signál-šum a potenciál většího prostorového rozlišení za současného zkrácení akviziční doby. Ačkoli je vyšetření s kontrastní látkou nutné považovat za invazivní metodu vzhledem k jeho vedlejším účinkům, statisticky se u každého druhého až třetího MRI vyšetření použije nějaký druh kontrastní látky. Z toho důvodu se dostává jejich výzkumu značné pozornosti.

#### 3.2.1. Dělení kontrastních látek dle způsobu distribuce

##### 3.2.1.1. Extracelulární kontrastní látky

Do této skupiny se řadí kontrastní látky, které nemají schopnost shromažďovat se v cílových buňkách. Místo toho se pouze šíří krevním řečištěm a jinými tělními tekutinami bez toho, aniž by se selektivně shromáždily ve specifických oblastech. Vyskytují se ve dvou variantách: nízkomolekulární a vysokomolekulární.

### **3.2.1.1.1. Nízkomolekulární extracelulární kontrastní látky**

Zpravidla jsou to paramagnetické gadoliniové cheláty odvozené od vzoru Gd- DTPA gadolinium-diethyltriaminopentaacetylové kyseliny, což byla první MRI kontrastní látka uvedená na trh roku 1988.

Dostanou-li se tyto látky do cévního řečiště, difundují do intersticiálního prostoru tkání s výjimkou centrální nervové soustavy (CNS) a varlat. Tato vlastnost implikuje jejich použití při zobrazování CNS, jelikož mají schopnost proniknout pouze poškozenou hematoencefalickou bariérou. Pronikne-li tedy kontrastní látka skrz hematoencefalickou bariéru, je jasné, že došlo k jejímu narušení.

### **3.2.1.1.2. Vysokomolekulární extracelulární kontrastní látky**

Jedná se převážně o paramagnetické sloučeniny gadolinia, které mají schopnost tvořit větší reverzibilní molekuly in vivo vazbou na proteiny, případně tvořit polymerní makromolekuly.

Vzhledem k velikosti částic nemohou tyto látky difundovat do intersticiálního prostoru, z tohoto důvodu jsou využívány zpravidla u angiografických vyšetření.

### **3.2.1.2. Intracelulární kontrastní látky**

Jedná se o kontrastní látky, které jsou specificky zaměřené zadržovat se v buňkách koncových tkání. Paramagnetické gadoliniové cheláty se užívají u jaterních vyšetření, jelikož mohou prostupovat přes buněčnou membránu hepatocytů. Superparamagnetické nanočástice se vychytávají v retikuloendoteliálních buňkách jater a sleziny, popřípadě v buňkách lymfatických.

## **3.2.2. Princip MRI kontrastních látek**

U magneticko-rezonančního zobrazování je kontrast mezi dvěma částmi vzorku generován rozdíly v rychlosti spin-spinové nebo spin-mřížkové relaxace.

$$C \sim \frac{1}{T_1} - \frac{1}{T_2}$$

Samotný kontrast může být přímo zdrojem signálu, ale častěji je kontrastní látka používána jen jako modifikátor relaxace protonů v okolní vodě.

Při vývoji kontrastních látek se proto hledají takové látky, které by se bezpečně dopravily na cílové místo a zachytily se tam po dobu nutnou k měření. Částice kontrastního činidla je možné k tomuto účelu vázat se specifickými markery. Kontrastní látky mohou být pasivní či aktivovatelné. Aktivování může probíhat například enzymaticky nebo sensitivitou ke kovovým iontům železa a vápníku.

Nejvíce používané kontrastní látky jsou na bázi prvku gadolinia respektive jeho iontu  $Gd^{3+}$  vázaných na různé ligandy. Tyto látky vykazují silný paramagnetismus díky sedmi nepárovým elektronům. Přítomnost těchto nepárových elektronů v paramagnetických iontech je hlavní důvod ke změnám rychlosti relaxace atomů vodíku nacházejících se v blízkém okolí. Magnetický dipólový moment nepárových elektronů ovlivňuje přímo protony v molekulách vody nebo interaguje s lokálním magnetickým polem, jehož narušení je závislé dle vztahu:

$$\frac{1}{T_1} \sim B^2 \sim \gamma_{\text{elektron}}^2$$

kde  $\gamma_{\text{elektron}}$  značí gyromagnetický poměr elektronu, B magnetickou indukci.  $\frac{1}{T_1}$  je úměrné spektrální hustotě  $J(\omega_0)$ , kde  $\omega_0$  má význam rezonanční frekvence vodíku a platí:

$$J(\omega) = \frac{2}{5} \cdot \frac{\tau_c}{1 + \omega^2 \tau_c^2}$$

kde korelační čas  $\tau_c$ . Jeho hodnota je ovlivněná třemi vlivy: elektronovou relaxací, Brownovým rotačním pohybem a výměnou protonů v komplexu. Jelikož poslední složka je závislá na vzdálenosti mezi protony a ionty kontrastní látky, je požadavek na přesnou lokalizaci jejích částic kritický. Čím menší je vzdálenost, tím se projeví výrazné zkrácení spin-mřížkové relaxace, ale zároveň je nutné počítat s vyšší toxicitou.

V praxi se vyskytují i varianty kontrastních látek na bázi manganu, dysprosia, mědi a železa ve formě iontů,  $\text{Mn}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{2+}$ ,  $\text{Dy}^{3+}$  a  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Cu}^{2+}$ . Žádný z kovových iontů není však díky svým vlastnostem vhodnější než gadolinium. Se sedmi nepárovými elektrony má velký magnetický moment a vhodně dlouhou relaxační dobu. [27]

Kontrastní látky lze charakterizovat jejich relaxivitou  $r$ , která je definována jako změna rychlosti relaxace vodíkových atomů po aplikaci kontrastní látky.

$$r_1 = \frac{\Delta\left(\frac{1}{T_1}\right)}{CA}$$

$$r_2 = \frac{\Delta\left(\frac{1}{T_2}\right)}{CA}$$

kde  $r_1$  značí relaxivitu a CA koncentraci kontrastní látky. Tato veličina charakterizuje schopnost kontrastní látky zkrátit  $T_1$  relaxaci. Obdobně lze zavést relaxivitu  $r_2$  pro  $T_2$  relaxaci. [30]

O relaxivitě nemůžeme uvažovat jako o konstantě, jelikož je závislá na vnějších parametrech, jako je teplota, hydratace molekuly a molekulová velikost.

Příspěvek k relaxivitě od paramagnetických iontů s výrazně pomalou relaxací je silně závislý na jejich spinovém stavu. Označíme-li S spinové kvantové číslo elektronového systému iontu, můžeme rychlost relaxace považovat za úměrnou výrazu

$S \cdot (S + 1)$ . Z toho je vidět, že je žádoucí vybírat ionty s vyšším spinovým kvantovým číslem. Gadolinium patří ke kovům lanthanové skupiny se spinovým kvantovým číslem 7/2 je tedy ideální volba. Další potenciálně slibné ionty  $\text{Dy}^{3+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mn}^{3+}$  mají  $S = 5/2$ . [30] Hodnota spinového kvantového čísla však není jediný faktor, který je třeba zvažovat při výběru vhodných kandidátů na použití jako kontrastní látku.

Interakci mezi paramagnetickou částicí a protony v molekule vody popisujeme ve dvou oblastech. V oblasti vnitřní sféry a oblasti vnější sféry.

### 3.2.2.1. Vnitřní sféra

Interakce ve vnitřní sféře je založena na vzniku a disociaci koordinačně kovalentní vazby mezi molekulami vody a paramagnetickými ionty. Tato katalytická výměna způsobí, že se více protonů v molekulách vody může postupně navázat na paramagnetický iont. Množství takto navázaných protonů poté ovlivňuje rychlost relaxace. Kontrastní látky jsou navrhovány, aby interakční čas paramagnetické částice s jednotlivými molekulami vody byl co nejkratší. Rychlost jejich výměny je v řádu  $10^6 \text{ s}^{-1}$ . [31]

Celá interakce ve vnitřní sféře se dá popsat Solomon-Bloembergen-Morganovou teorií. Odpovídající rovnice celého relaxačního procesu jsou [28]:

$$r_{1p} = \frac{Mq}{55,6} \frac{1}{T_1 + \tau_M}$$

$$\frac{1}{T_1} = \frac{2}{15} \frac{\gamma_H^2 g^2 S(S+1) \beta^2}{r_H^2} \left[ \frac{3\tau_{cl}}{1 + \omega_H^2 \tau_{cl}^2 + \tau_{c2}} \right]$$

$$\frac{1}{\tau_{ci}} = \frac{1}{\tau_R} + \frac{1}{\tau_M} + \frac{1}{\tau_{Si}}$$

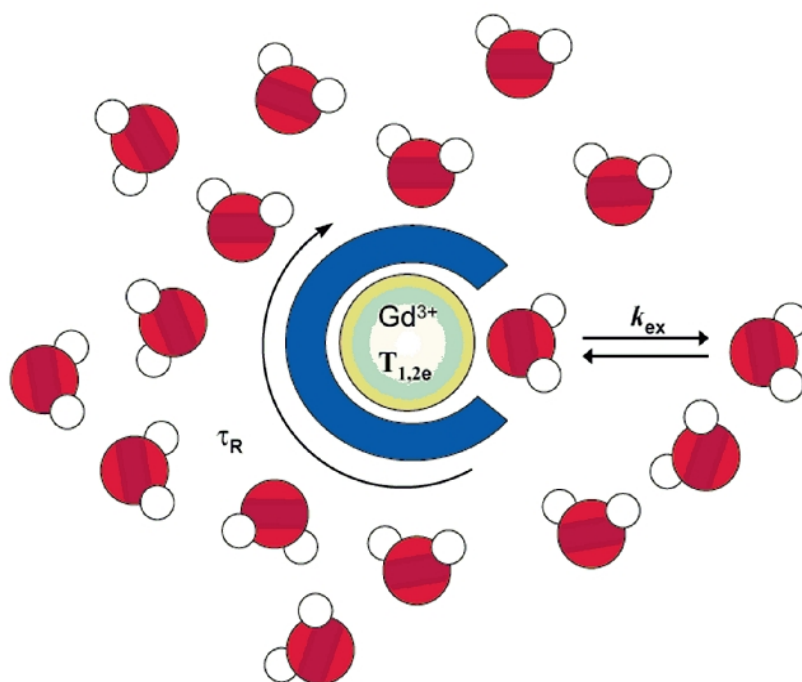
kde M je koncentrace kontrastní látky  $T_1$  longitudinální relaxační konstanta protonů v molekulách vody, S spinové kvantové číslo elektronů v paramagnetických iontech,  $\gamma_H$  gyromagnetický poměr vodíku,  $\beta$  Bohrov magneton, g Landèův faktor volných elektronů,  $r_H$  vzdálenost mezi ionty a protony v molekulách vody,  $\omega_H$  a  $\omega_S$  Larmorovy frekvence protonů a elektronů,  $\tau_{ci}$  korelační časy. Poslední rovnice vyjadřuje závislost mezi korelačním časem reorientace  $\tau_R$ , dobou existence vazby  $\tau_M$  a elektronovým relaxačním časem  $\tau_S$ .

Solomon-Bloembergen-Morganova rovnice je matematické vyjádření relaxace protonů v molekulách vody v přítomnosti paramagnetických iontů. Tento model dokáže předpovědět účinnost kontrastní látky.

Interakce ve vnitřní sféře má dvě principiální části. Za prvé se jedná o dipólovou interakci, která je silně závislá na vzdálenosti (pro 3D  $r^{-6}$ ). Z toho plyne požadavek na co nejmenší vzdálenost mezi částicemi kontrastní látky a molekulami vody, což je jeden ze základních faktorů zvažovaných při návrhu ligandů užívaných jako nosiče. [28]

Druhá složka interakce ve vnitřní sféře zahrnuje pravděpodobnost kontaktu (korelační čas) mezi paramagnetickým iontem a molekulou vody. Vzhledem k tomuto faktoru se při výrobě ligandů zvažuje především velikost molekuly nosiče. Velká hmotnost znamená pomalé rotační a translační pohyby a v důsledku pomalou výměnu molekul vody.





Obr. 11: Molekuly vody se v rámci vnitřní sféry vážou přímo na částici kontrastní látky. Účinnost je dána především množstvím takto navázaných molekul. ( $k_{ex}$  označuje rychlost výměny navázaných molekul vody) [26]

### 3.2.2.2. Vnější sféra

Interakce v rámci vnější sféry neprobíhá mechanismem přímé chemické vazby či výměny. Její příspěvek v porovnání s vnitřní sférou je přibližně 40%. Molekuly vody nacházející se ve vnější sféře můžeme rozdělit do dvou skupin [28]:

1. Molekuly setrvávající v blízkosti paramagnetické částice interakcí s hydrofilní skupinou.
2. Molekuly vody náhodně se pohybující v blízkosti paramagnetického iontu.

Ačkoli jejich příspěvek je v teoretických modelech uvažován odděleně, je možné celý systém vnější sféry popsat rovnicemi:

$$J_k(\omega) = \text{Re} \left[ \frac{1 + \frac{z}{4}}{1 + z + \frac{4z^2}{9} + \frac{z^3}{9}} \right]$$

$$z = \sqrt{i\omega + \frac{\tau}{T_{ke}}} \text{ pro } k=1,2$$

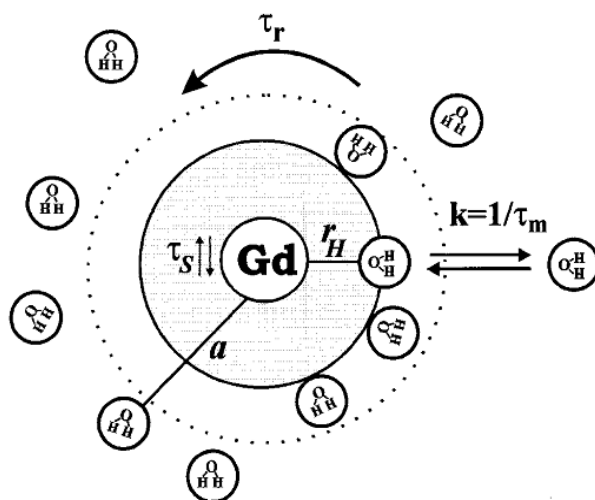
$$\tau = \frac{d^2}{D}$$

Celkový příspěvek k relaxaci se dá shrnout [28]:

$$\frac{1}{T_1} = \frac{32\pi}{405} S(S+1) \left( \frac{\mu_0}{4\pi} \right) \gamma_S^2 \gamma_H^2 \frac{N_A [M]}{dD} [7J_2(\omega_S) + 3J_1(\omega_H)]$$

kde D značí relativní koeficient difúze a M koncentraci kontrastní látky.

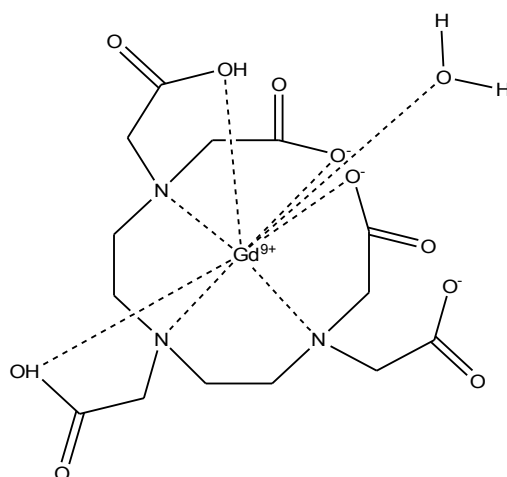
Vnější sféra může k celkové relaxivitě systému přispívat ještě mechanismem interakce mezi paramagnetickou částicí a polární částí ligandu zprostředkovaným vodíkovými vazbami. Tento příspěvek je možné v případě dlouhého difuzního korelačního času zanedbat. [31]



*Ilustrace 1: Schématické znázornění vodíkových vazeb mezi gadoliniovým komplexem a molekulami vody. [28]*

### 3.2.3. Paramagnetické gadoliniové kontrastní látky

Jak již bylo zmíněno, většina dostupných kontrastních látek je na bázi gadolinia. Samotné gadolinium je pro organismus vysoce toxické, proto není možné jej podávat v čisté formě. V organismu by přítomnost volných iontů vyvolala fyziologické změny včetně narušení enzymatických pochodů. Došlo by k narušení rovnováhy vápníku v těle, který je nezbytný k vedení nervových vzruchů a srážlivosti krve. Navíc vazbou na fosfátové či hydroxilové skupiny by vzniklo prostředí s hodnotou  $pH > 6,2$ , což by narušilo imunitní systém. [29]



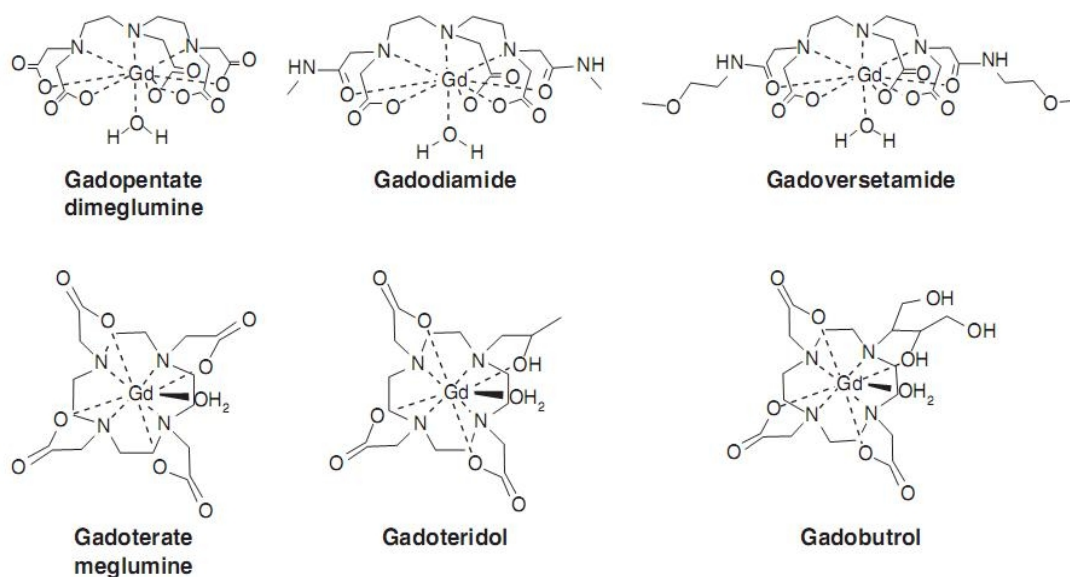
Obr. 12: Gadoliniový iont vázaný v chelátu.

Ačkoli byl potenciál gadolinia jako kontrastní látky znám již před rokem 1982, praktickému využití bránila jeho toxicita. V současné době se paramagnetické ionty umisťují do chelátové struktury, která zamezuje negativním vlivům. Stabilita chelátu in vivo je jedním z základních požadavků kladených na potenciální nové formy kontrastní látky.

Gadoliniové cheláty po aplikaci rychle difundují do intersticiálního prostoru. Nezmetabolizované zbytky jsou v případě normální glomerulární filtrace z těla vyloučeny do 24 hodin. Částice vázané na hepatocyty se eliminují žlučí a močí.[28]

Na trh bylo uvedeno značné množství variant specializovaných na konkrétní formu vyšetření. V následující tabulce je uveden přehled nejběžněji používaných extracelulárních kontrastních látek v klinické praxi a obr. 13 zobrazuje jejich strukturní chemické vzorce.[27]

Komerční název	Chemický název	Zkratka	$r_1$ [1/mM/s]	$r_2$ [1/mM/s]
Magnevist	kyselina gadopentetová	Gd-DTPA	3,8	3,8
Omniscan	gadodiamid	Gd-DTPA-BMA	3,9	3,9
Gadovist	gadobutrol	Gd-BT-DO3A	3,6	
OptiMARK	gadoverstamid	Gd-DTPA-BMEA	4,7	
Prohance	gadoteridol	Gd-HP-DO3A	3,7	4,8
Dotarem	kyselina gadoterová	Gd-DOTA	3,6	4,8



Obr. 13: Strukturní vzorce klinicky užívaných extracelulárních kontrastních látek.[27]

### 3.2.3.1. Vedlejší účinky

Ačkoli jsou kontrastní látky na bázi gadolinia považovány za bezpečné, mohou se po jejich podání výjimečně vyskytnout alergoidní reakce. Nežádoucí účinky jsou zpravidla přechodné a liší se od druhu kontrastní látky. Nejběžnější komplikace jsou nauzea, zvracení, bolest hlavy, parestézie, dušnost, pocit horka, hypotenze, bolest hlavy a lokální reakce v místě vpichu.

Uvedené vedlejší příznaky nezávažného charakteru obvykle rychle vymizí, jelikož nezmetabolizované kontrastní látky se z těla vylučují do 24h.[44]

Ve velmi výjimečných případech se však po aplikaci většiny běžně užívaných kontrastních látek může objevit závažná komplikace v podobě nefrogenní systémové fibrózy. Toto onemocnění se projevuje ukládáním pojivové tkáně v pokožce, která se tím stává hrubou a tuhou. Občas mohou potíže vést až ke kloubní imobilitě. Výjimečně se projeví poškození vnitřních orgánů. Mechanismus vzniku tohoto onemocnění, jakožto následek aplikace kontrastní látky, není dosud znám. Předpokládá se, že důvodem jsou fyzikálně-chemické vlastnosti a různé množství uvolněných iontů gadolinia, které jsou pro organismus vysoce toxické. [32]

Aby se eliminovalo co možná největší množství post-expozičních komplikací, řídí se při podávání kontrastní látky obecným pravidlem ALARA (As Low As Reasonably Achievable), které říká, že množství aplikované kontrastní látky má být co nejmenší, ovšem dostatečné, k dosažení potřebného výsledku.[44]

### 3.2.4. Superparamagnetické nanočástice

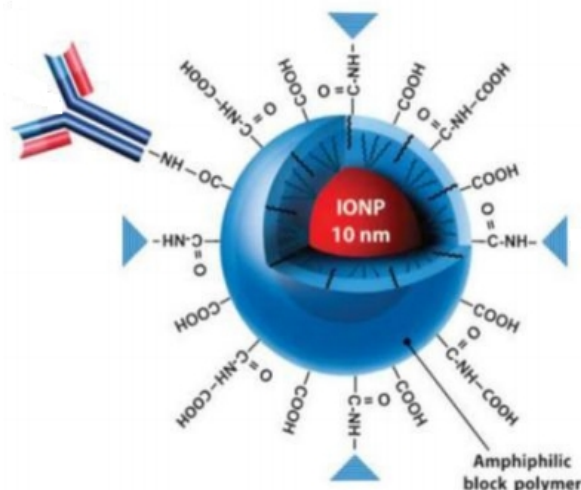
V poslední době se do oblasti zájmu nanomedicínského výzkumu dostává nový druh kontrastních látek na bázi nanočástic oxidů železa. Především díky biokompatibilitě a menší toxicitě se ukazují jako v mnoha ohledech šetrnější přípravek k pacientovu organismu. Jedná se zpravidla o nanočástice oxidů železa (IONPs) složené z krystalů maghemitu či magnetitu.[35] Mezi jejich hlavní přednosti oproti konvenčně využívaným kontrastním látkám patří možnost relativně snadno a přesně nastavit jejich magnetické vlastnosti při výrobě. Navíc je možno na jejich povrch navázat látky specificky reagující pouze s požadovaným typem buněk, čímž se nanočástice stávají vysoce cílenou kontrastní látkou. Porozumění vztahů mezi podobou nanočástice a jejím projevem v organismu je zásadní pro theranostické aplikace. Přesnější zaměření zároveň umožňuje znatelně redukovat dávku potřebnou k dosažení požadovaného efektu. [37]

Dostanou-li se superparamagnetické nanočástice během MRI vyšetření do magnetického pole, vytvoří ve svém okolí extrémně silný lokální mikroskopický gradient magnetického pole. To v důsledku způsobí zrychlení rozfázování dipólových magnetických momentů a zkrácení  $T_1$  a  $T_2$  relaxačních časů atomů v blízkém okolí. Účinnost je vysoce závislá na jejich složení, velikosti, povrchových vlastnostech a schopnosti úspěšně se hromadit na požadovaném místě. [38]

Uvážíme-li výraznější zvýšení kontrastu oproti gadoliniovým chelátům spolu s možností přesně zacílit účinnost pomocí biomarkerů, dovolují magnetické nanočástice detekovat nežádoucí změny v organismu na buněčné či dokonce molekulární úrovni. Superparamagnetické látky jsou pevné a do těla jsou zaváděny ve formě suspenze.

V praxi se používá několik typů magnetických nanočástic na bázi oxidů železa. Setkáváme se s označeními superparamagnetických IONPs (SPIO) a ultrasmall SPIO (USPIO). Praktický význam mají nejen u tradičních angiografických metod, ale díky schopnosti buněk tyto nanočástice fagocytovat, je možné zobrazit i vaskulární systém a tkáňovou morfolonii.[38]

Ke zvýšení specifčnosti, omezení vedlejších nežádoucích vlivů a toxicity se vyvíjí biomarkery navázané na funkční proteiny či fragmenty peptidů, které se vážou k povrchu nanočástice. Ačkoli nejvýznamněji ovlivňují specifickou funkčnost nanočástice modifikace povrchu navázáním biomarkeru, je třeba brát v úvahu i chemické a fyzikální vlastnosti povrchu nanočástice a materiál, kterým je nanočástice potažena.[40]



Obr. 14: Stavba nanočástice kontrastní látky. Jádro tvořeno magnetickým iontem, potažené polymerem s navázanými funkčními skupinami[40]

Relaxivita, definovaná jako rychlost relaxace vztažená ke koncentraci magnetických iontů, je kvalitativně ovlivněna všemi výše uvedenými faktory. K jejímu kvantitativnímu popisu lze použít Koenin-Kellerův model. Longitudinální a transverzální relaxivitu můžeme vyjádřit rovnicí [37]:

$$R_i = \frac{1}{T_i} = \frac{a}{d_{NP} D} \gamma^2 \mu^2 C_{NP} J(\omega, \tau_D)$$

kde  $a$  je konstanta,  $d_{NP}$  průměr nanočástice,  $D$  difúzní koeficient vody,  $\gamma$ , gyromagnetický poměr protonů v molekule vody,  $\mu$  magnetický moment částice,  $C_{NP}$  koncentrace nanočástic a  $J$  funkce spektrální hustoty.

Je-li kontrastní látka stavěná k modifikaci spin-mřížkové relaxace, protony v molekule vody jsou ovlivňovány skrze přímou energetickou výměnu mezi vodou a paramagnetickým iontem. Magnetický moment  $\mu$  je přímo závislý na nepárových elektronech. Zatímco  $T_2$  kontrastní látky mají zpravidla formu nanokrystalů, kde je magnetický moment také svázán s nepárovými elektrony, ale přidává se interakce s krystalovou strukturou látky.[32]

Použití kontrastní látky u MRI měření vždy vede k hypointenzivnímu resp. hyperintenzivnímu signálu. Tím se odlišují metody s negativním resp. pozitivním kontrastem. Snadná volba vlastností výsledné nanočástice během výroby je důvod, proč jsou superparamagnetické oxidy železa případně jiných kovů (mangan) použitelné pro zobrazování s oběma druhy kontrastu.[41]

### 3.2.4.1. Susceptibilitní efekt

Zvýšení  $T_2$  relaxivity může být považováno za susceptibilitní efekt. Magnetická susceptibilita je fyzikální veličina popisující interakci látky s vnějším magnetickým polem. Její definici lze zapsat jako podíl magnetizace  $M$  a intenzity magnetického pole  $H$ :

$$\chi_m = \frac{M}{H}$$

Dle vztahu je patrná lineární závislost výsledného magnetického pole a magnetizace kontrastní látky. Výsledný vektor magnetické indukce  $B$  magnetického pole v okolí kontrastní látky můžeme vyjádřit vztahem: .

$$B = \mu_0 (H + M) = \mu_0 (1 + \chi_m) H$$

Podle hodnoty magnetické susceptibility lze rozdělit materiály na:

- diamagnetické  $-1 < \chi_m < 0$
- paramagnetické  $0 < \chi_m \ll 1$
- feromagnetické  $\chi_m \gg 1$

Rozdíly v magnetizaci způsobené nehomogenní distribucí magnetického materiálu ve vzorku zvyšují lokální gradient magnetického pole. To v důsledku vede ke zrychlení procesu ztráty fázové koherence jednotlivých spinů. [36]

Výše zmíněná lineární závislost mezi výsledným magnetickým polem a magnetizací není zcela přesná pro oxidy železa v polích běžných pro klinické systémy. Přesnějším vztahem mezi indukovanou magnetizací a vnějším magnetickým polem platnou pro všechna magnetická pole je popsána Langevinovou funkcí [34]:

$$M = Nm \left[ \coth\left(\frac{\mu_0 m H}{kT}\right) - \left(\frac{kT}{\mu_0 m H}\right) \right]$$

kde  $N$  je počet atomů v jednotkovém objemu,  $m$  magnetický moment jednoho atomu,  $k$  Boltzmanova konstanta,  $\mu_0$  permeabilita vakua a  $T$  teplota.

Pro paramagnetické látky je vždy splněna podmínka:

$$\frac{\mu_0 m H}{kT} \ll 1$$

Z toho důvodu je možné zavést aproximaci Curiovým vztahem pro magnetickou susceptibilitu:

$$M = \frac{Nm^2 \mu_0 H}{3kT}$$

$$\chi = \frac{Nm^2 \mu_0}{3kT}$$

Pro nanočástice oxidů železa dochází k saturaci v mnohem slabším poli, než tomu je u gadoliniových chelátů. Obvykle již kolem 1-2T.

Signifikantně vyšší magnetizace může být výhodná pro aplikace, kde je žádoucí silné  $T_2$  váhování, například u měření perfúze. [34]

## 4. Spin-mřížková relaxační konstanta

V běžných podmínkách bez magnetického pole mají magnetické momenty látek náhodnou prostorovou orientaci. Umístíme-li vzorek do magnetického pole, dojde k ustavení rovnováhy, kdy vektor celkové magnetizace leží ve směru magnetické indukce  $B_0$ . Magnetizaci  $M_z$  v tomto rovnovážném stavu označujeme  $M_0$ .

Jednotlivé magnetické dipólové momenty nejsou ani ve vnějším magnetickém poli srovnány do směru  $B_0$ . Jejich celkový součet však tuto orientaci vždy nabývá. Naopak transversální část je v tomto stavu nulová  $M_{xy}=0$ .

Směr vektoru magnetizace je možné změnit aplikací radiofrekvenčního pulzu na vzorek. Tím dojde k úbytku magnetizace  $M_z$  a současně nárůstu magnetizace  $M_{xy}$  v transversální rovině. Po uplynutí RF pulzu se magnetizace obnovuje do původního rovnovážného stavu.  $M_{xy}$  se vytrácí a  $M_z$  naopak narůstá. Časová konstanta popisující rychlost návratu  $M_z$  do rovnovážného stavu  $M_0$  se nazývá spin mřížková neboli longitudinální relaxační časová konstanta  $T_1$ . Proces návratu  $M_z$  magnetizace je možné popsat rovnicí:

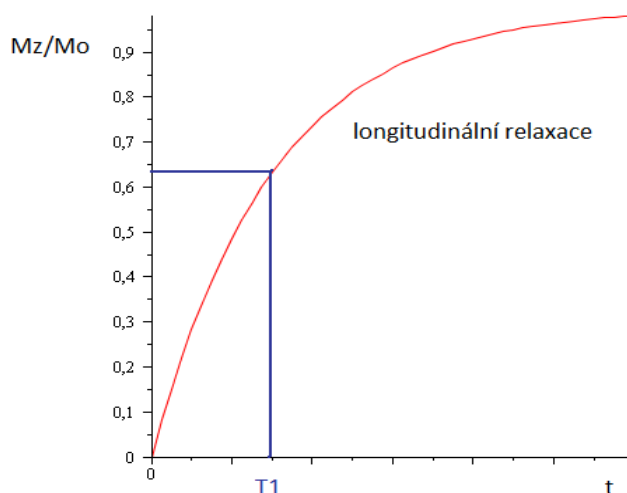
$$M_z(t) = M_0 - [M_0 - M_z(0)] e^{-\frac{t}{T_1}}$$

kde  $t$  je čas od konce RF pulzu. [14] V případě, že během pulzu dojde ke kompletnímu vymizení longitudinální magnetizace tzn.  $M_z=0$ , rovnice se redukuje do tvaru:

$$M_z(t) = M_0 (1 - e^{-\frac{t}{T_1}})$$

Konstanta  $T_1$  má význam doby, za kterou dojde k obnově  $1 - \frac{1}{e}$  z  $M_0$  při plné saturaci, což odpovídá přibližně 63%  $M_0$ . Jinak lze také hodnotu longitudinální časové konstanty určit ze směrnice křivky relaxace. Uvažujeme-li směrnici procházející počátkem, potom tato směrnice protne cílovou hladinu za dobu  $T_1$ .





Obr. 15: Průběh longitudinální relaxace s vyznačenou hodnotou longitudinální relaxační časové konstanty.

Srovnáme-li periodu Larmorovy frekvence s dobou potřebnou k relaxaci zjistíme, že se liší o několik řádů. Zatímco jedna perioda precesního pohybu má délku v řádu nanosekund,  $T_1$  relaxace je spíše v řádu sekund. V důsledku to znamená, že částice vykoná miliony precesních otáček, než se projeví slabá magnetizace ve směru magnetické indukce. Relaxační čas  $T_1$  se uplatňuje i při odstranění vlivu vnějšího magnetického pole a následném návratu do tepelné rovnováhy. V tomto případě má však křivka  $T_1$  tvar klesající exponenciály.

Hodnoty longitudinální relaxační časové konstanty se u jednotlivých tkání podstatně liší. U kapalin se obvykle pohybuje v rozmezí 1500-2000 ms, u tkání s velkým obsahem vody mezi 400 ms a 1200 ms a u tuků ještě kratší 100-150 ms. Není možné obecně stanovit přesné hodnoty relaxačních konstant u konkrétní tkáně, jelikož jsou závislé na  $B_0$ . [25]

## 5. Spin-spinová relaxační časová konstanta

Vytvoří-li RF pulz nenulovou magnetizaci v transverzální rovině, začne docházet k její precesi kolem hlavního magnetického pole  $B_0$ . Směr magnetické indukce  $B_0$  definuje osu z. Tato frekvence nazývaná Larmorova odpovídá energii potřebné k přechodu mezi dvěma energiovými stavy spinu. Je možné ji spočítat na základě vztahu [11]:

$$\omega = -\gamma B_0$$

$$f = \frac{-\gamma B_0}{2\pi}$$

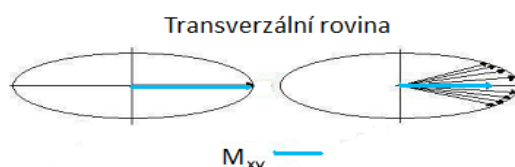
kde  $f$  je Larmorova frekvence,  $\omega$  označuje kruhový kmitočet [ $\text{rad}\cdot\text{s}^{-1}$ ],  $\gamma$  gyromagnetický poměr:

$$\gamma = \frac{q}{2m}$$

v tomto vztahu je  $q$  náboj částice a  $m$  její hmotnost. [14]

Jelikož celková magnetizace je součtem jednotlivých magnetických dipólových momentů a každý z atomů se díky své pozici nachází v odlišném magnetickém poli, jejich Larmorovy frekvence se mírně liší. Dalším faktorem ovlivňujícím rychlost precese jsou molekulární interakce mezi jednotlivými atomy. Jedná se především o dipól-dipólové interakce popsané konstantou nazývanou J-coupling, která v sobě nese informaci o druhu chemických vazeb, jejich délce a úhlům, které svírají. [14]

Čím déle necháme vyvíjet spinový systém, prohlubují se rozdíly ve fázi jednotlivých spinů. To vede ke zmenšení transverzální magnetizace, jak je zjednodušeně znázorněné na obrázku.

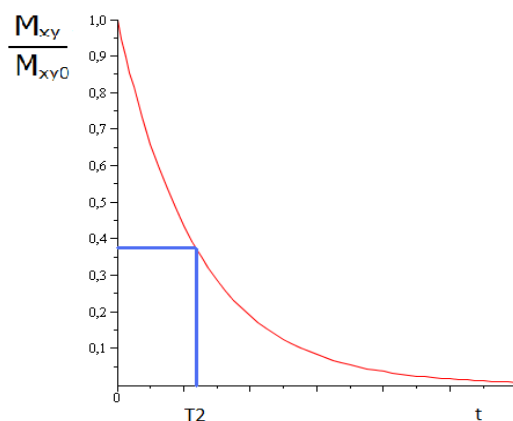


Obr. 16: Rozfázování spinů vedoucí k zániku transverzální magnetizace.

Úbytek transverzální magnetizace  $M_{xy}$  je exponenciální funkcí času dle rovnice:

$$M_{xy} = M_{xy0} e^{-\frac{t}{T_2}}$$

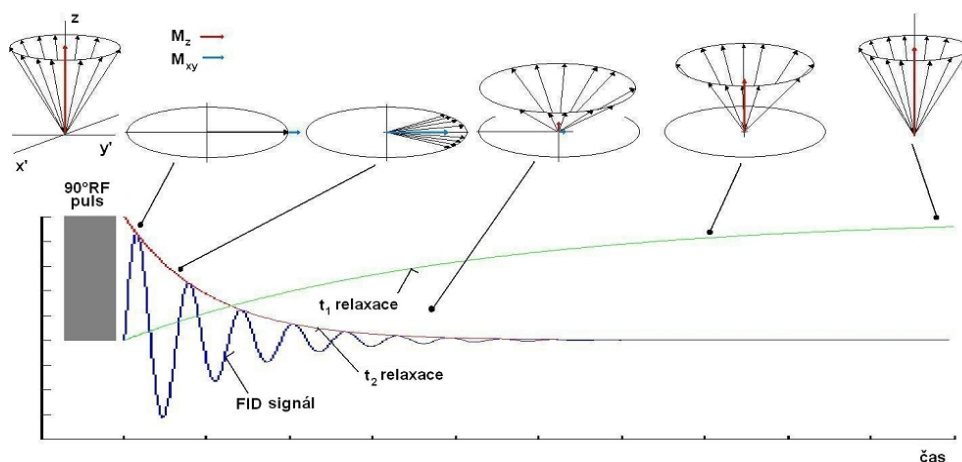
$T_2$  označuje spin-spinovou neboli transverzální relaxační časovou konstantu, vyjadřující dobu, za kterou se transverzální magnetizace zmenší na 37% nebo-li  $\frac{1}{e} M_{xy0}$  původní hodnoty  $M_{xy0}$ . [11]



Obr. 17: Průběh transverzální relaxace s vyznačenou hodnotou transverzální relaxační časové konstanty.

Transverzální a longitudinální relaxační procesy probíhají mají odlišný principiální původ, ovšem oba dva se současně podílejí na celkovém vývoji magnetizace během MRI experimentu.  $T_2$  relaxace je obvykle rychlejší. Tekutiny mají  $T_2$  v řádu sekund,

tkáně s vysokým obsahem vody 40-200 ms, tuky 10-100 ms, amorfni pevné látky v řádu milisekund a krystalické struktury ztrácí transverzální magnetizace přibližně za 0,05 ms.



Obr. 18: Vývoj magnetizace po 90°RF pulzu. Longitudinální magnetizace je RF pulzem plně saturovaná a překlacená do transverzální roviny. Dochází k rozfázování spinů způsobující spin-spinovou relaxaci a současně se obnovuje longitudinální magnetizace vlivem spin-mřížkové relaxace.[12]

## 6. Kontrast

Kontrast v obraze je veličina úzce spojená s fyziologií vidění. Pro různé účely se zavádí několik alternativních definic kontrastu  $C$ . Lze však říci, že všechny kvantifikují rozdíl, případně podíl, hodnoty jasu ve dvou oblastech obrazu  $S_A$  a  $S_B$ .

$$C = \frac{S_A - S_B}{S_A + S_B}$$

Uvedený definiční vztah umožňuje získat kontrast v záporných hodnotách. Tomu se dá zabránit modifikací definice do tvaru, kde použijeme absolutní hodnotu rozdílu signálů ve dvou oblastech, mezi kterými kontrast zjišťujeme. Rozdíl následně porovnáme se zvoleným referenčním signálem:

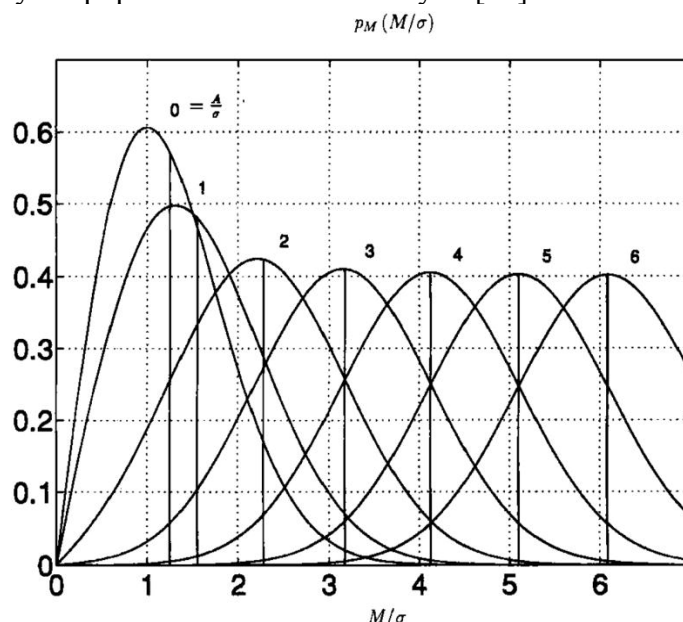
$$C = \frac{|S_A - S_B|}{S_{ref}}$$

Pro účely této práce není nutné porovnání s referenčním signálem, proto zde budu za definici kontrastu považovat pouze[41]:

$$C = |S_A - S_B|$$

Na hodnoty jasu jednotlivých pixelů v MRI obraze má vliv nejen signál samotný, ale zároveň i všudypřítomný a nevyhnutelný šum. Jeho původ nacházíme v elektromagnetickém šumu způsobeném pohybem nabitých částic ve vzorku a v šumu elektroniky závislém na velikosti RF cívky a šířce pásma BW. Šum má v naměřeném FID signálu Gaussovo rozložení. [42]

MRI data mají komplexní podobu, skládají se z reálné a imaginární složky. Obrazy reálné i imaginární části jsou rekonstruovány z naměřeného signálu pomocí Fourierovy transformace. Jelikož je tato transformace lineární a orthogonální, zachovává se Gaussovo rozložení šumu. V praxi se nicméně obvykle používá obraz vzniklý vypočtením absolutní hodnoty pro každý pixel. Tato transformace již je nelineární a statistické rozložení šumu tedy nadále není Gaussovo. Distribuci šumu v obraze absolutní hodnoty lze popsat rozložením Riceovým. [43]



Obr. 19: Riceovo rozložení šumu v obraze absolutní hodnoty pro několik naměřených intenzit signálu  $M$ . [43]

Jednou ze základních charakteristik kvality obrazu je veličina zvaná poměr signál-šum (SNR).

$$SNR = \frac{S}{\sigma_0}$$

, kde  $\sigma_0$  má význam efektivní hodnoty šumu v obraze.

SNR je závislý na velikosti voxelu, počtu akvizic (NEX) a počtu fázově kódovacích kroků  $N$ . Rozměr řezu je dán velikostí FOV a tloušťkou řezu  $\Delta z$ .  $K$  je konstanta zahrnující vliv hardwaru, pulsní sekvence (echo čas, opakovací čas), velikosti magnetické indukce hlavního pole a parametrů vzorku (relaxační konstanty). [43]

$$SNR = K \left( \frac{FOV_x}{N_x} \cdot \frac{FOV_y}{N_y} \cdot \Delta z \right) \cdot \sqrt{\frac{N_x N_y NEX}{BW}}$$

Kvalita obrazu z hlediska kontrastu se hodnotí veličinou zvanou poměr kontrast-šum (CNR):

$$CNR = \frac{|S_A - S_B|}{\sigma_0}$$

Poměr kontrast-šum je možné vyjádřit také jako rozdíl SNR ve dvou různých oblastech.

$$CNR = |SNR_A - SNR_B|$$

Obě charakteristiky je nutné při hodnocení kvality obrazu posuzovat dohromady a nelze žádnou nikdy pominout. Obraz může mít velmi vysoký poměr signál-šum, ale rozdíly v intenzitě signálu mezi jednotlivými částmi obrazu budou tak malé, že nebude možné rozeznat žádné struktury v obraze. Pro praktické použití snímku jsou proto rozhodující obě dvě charakteristiky.

## 7. Obecná charakteristika programu MRICalc

Původním záměrem při návrhu programu, který byl nazván MRICalc, bylo vytvořit softwarový nástroj, který by svému uživateli poskytoval rady při nastavení vhodných parametrů pulsní sekvence při MRI měření.

V roce 2012 byl na Ústav přístrojové techniky AV ČR zakoupen nový preklinický systém magneticko - rezonančního zobrazování od firmy Brucker. Magnetická indukce hlavního pole je u tohoto přístroje 9,4T. Oproti staršímu systému používanému na Ústavu přístrojové techniky AV ČR se jedná o dvojnásobnou magnetickou indukci, což je vzhledem k výkonu systému velký krok kupředu.

Nicméně, aby byl potenciál využit beze zbytku, je nutné měření důkladně připravit a zvážit mnoho parametrů, které by mohly ovlivnit kvalitu výsledného obrazu. Jednou ze zcela kritických věcí je nastavení parametrů pulzní sekvence.

Software je vyvíjen v programovacím jazyce Python.

## 8. Python

Python je platformě nezávislý open source programovací jazyk. Své uživatele si získává především jednoduchou syntaxí, která umožňuje vytvářet aplikace mnohem rychleji než v případě tradičních jazyků. Řadí se do skupiny skriptovacích jazyků, což v praxi znamená nutnost interpretace při každém spuštění skriptu. Často bývá srovnáván s Tcl, Perl, Java, C, C++. Každý ze zmíněných jazyků má oproti konkurenci jisté výhody. Srovnáme-li Python na základě několika základních kritérií, zjistíme, že oproti ostatním vyniká především v rychlosti pořízení zdrojového kódu. Již krátký zdrojový kód může obsahovat výkonné algoritmy, čímž jasně překonává tradiční jazyky C a C++. Uživatel Pythonu se nemusí starat o alokaci a dealokaci paměti a obávat se volných odkazů. Jelikož typy jsou spojeny s objekty, nikoli s proměnnými, je možné proměnným a prvkům seznamu přiřadit hodnotu libovolného typu. Programátor se tudíž nemusí předem zabývat deklarací typu proměnných. Výše zmíněné výhody jsou předpokladem pro tvorbu větších a komplexnějších aplikací. Na druhou stranu představují riziko, protože se chyby neodhalí syntakticky. [17]

Jako hlavní nevýhodu Pythonu je možno zmínit rychlost výpočtu. Jelikož se nejedná o plně kompilovaný jazyk, je nutné vždy nejdříve překompilovat skript do vnitřního bajtového kódu, který je následně vykonán překladačem.

### 8.1. Historie Pythonu

Počátky vývoje programovacího jazyka Python sahají do konce 80. let. Jeho autor Guido van Rossum pracoval v nizozemském středisku Centrum voor Wiskunde en Informatica (CWI) na projektu operačního systému Amoeba. V průběhu vývoje vznikla potřeba nového skriptovacího jazyka, v němž jeho autor zúročil zkušenosti z dřívější práce na programovacím jazyce ABC, z něhož Python vychází.

Ačkoli je svému předchůdci v mnoha ohledech podobný, jsou v něm přepracovány oblasti, s nimiž byl van Rossum nespokojen. Odlišuje se především v práci se seznamy, základní strukturou odsazování v syntaxi, výpisech a užíváním velkých písmen u klíčových příkazů. [17]

Práce započala v prosinci 1989 a již o rok později v únoru 1991 byla zveřejněná první verze označená 0.9.

## **8.2. Python verze 3.2**

V současné době se jedná o druhou nejnovější verzi, která vyšla 11. února 2011. Oproti svým předchůdcům má několik zásadních vylepšení.

Největší rozdíly jsou patrné v přechodu mezi verzemi 3.x oproti 2.x. Přidáváním nových funkcí a možností se v průběhu času nahromadilo velké množství nadbytečných cest, jak realizovat jeden problém. Tato zbytečná řešení a moduly se vývojový tým snažil s verzemi 3.x z Pythonu odstranit a zpřehlednit orientaci při psaní kódu. Filosofii nové verze se stalo heslo: "There should be one and preferably only one obvious way to do it ." [20] Mezi verzemi 3.x a 2.x není zachována zpětná kompatibilita.

Verze 3.2 byla pro práci na projektu MRICalc vybrána z důvodu kompatibility a dostupnosti potřebných knihoven.

## **8.3. Moduly**

Moduly v Pythonu jsou samostatné soubory definující skupinu funkcí nebo jiných objektů. Slouží k uspořádání větších projektů. Seskupení objektů do modulů napomáhá vyhnout se kolizi jmen nadefinovaných funkcí. Mnohé ze standardních funkcí nejsou zabudované přímo v jádře samotného jazyka, ale jsou k dispozici v samostatných modulech, ze kterých jsou jednotlivé funkce volány.

Ke správnému fungování programu MRICalc byly použity moduly Tkinter, Math, Scipy, Numpy, Matplotlib. Z modulů je možné importovat pouze vybrané funkce či naráz celý seznam funkcí, což ovšem může vést ke kolizi jmen funkcí v jednotlivých modulech.

### **8.3.1. Modul Tkinter**

Modul Tkinter je standardní nástroj Pythonu pro tvorbu grafických rozhraní neboli GUI. Obsahuje definice potřebných ovládacích prvků (Button, Checkbutton, Radiobutton, Scrollbar, Entry, Listbox, Label) a prvků spravujících rozvržení výsledného okna (Frame, LabelFrame), které byly použity při tvorbě uživatelského rozhraní MRICalc. [19]

### **8.3.2. Modul Math**

Modul Math je v Pythonu vždy dostupný bez nutnosti dodatečné instalace. Poskytuje definice matematických funkcí standardně dostupné v C. Argumenty funkcí jsou omezeny pouze na reálné hodnoty. Neumožňuje tedy práci v komplexním oboru, ke které je nutné použít modul cmath.

### 8.3.3.Modul SciPy

Modul SciPy je volně dostupný balík určený k matematickým a inženýrským výpočtům. SciPy je přímo závislý na přítomnosti knihovny NumPy, která umožňuje práci s N-dimenzionálními poli. SciPy poskytuje řadu nástrojů k numerických výpočtům včetně integrování, řešení lineárních i nelineárních soustav rovnic a optimalizace.

### 8.3.4.Modul Numpy

Numpy je jedno ze základních rozšíření Pythonu. Jedná se o knihovnu umožňující práci s N - dimenzionálními objekty, definice mnoha numerických funkcí, integraci C/C++ a Fortran kódu. Numpy je také modulem obsahujícím algoritmy lineární algebry, Fourierovy transformace a práci s generátory náhodných čísel. [19]

### 8.3.5.Modul Matplotlib

Knihovna Matplotlib je určena k 2D vykreslování datových souborů. Styl příkazů a jejich struktura je přizpůsobena uživatelům zvyklým na práci se softwarem MATLAB. Mezi základní funkce, které Matplotlib podporuje, patří [19]:

- 2D-plot, včetně mnoha nástrojů určených k úpravě grafů do požadované podoby
- Basemap, práce s 2D daty na mapách
- podpora dat ve formátu .xls
- 3D-plot
- GTK nástroje umožňující snadný výstup v podobě GUI

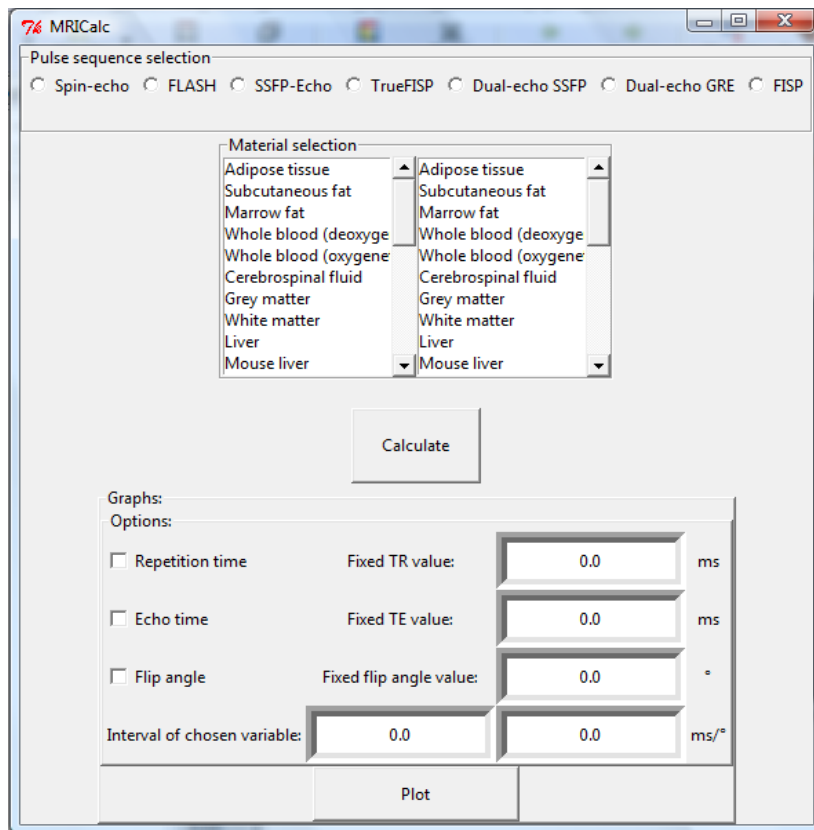
## 8.4. Geany

K psaní zdrojového kódu bylo použito vývojové prostředí Geany verze 1.22 poskytující základní funkce umožňující přehlednou orientaci a strukturování kódu. Geany je volně dostupná pod licenčními podmínkami GNU.



## 9. Grafické uživatelské rozhraní MRICalc

Po spuštění skriptu programu MRICalc a jeho přeložení dojde k otevření okna grafického uživatelského rozhraní, kde uživatel zadává základní parametry výpočtu.

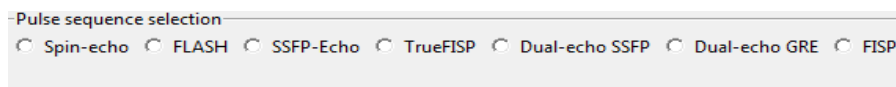


Obr. 20: Základní okno MRICalc

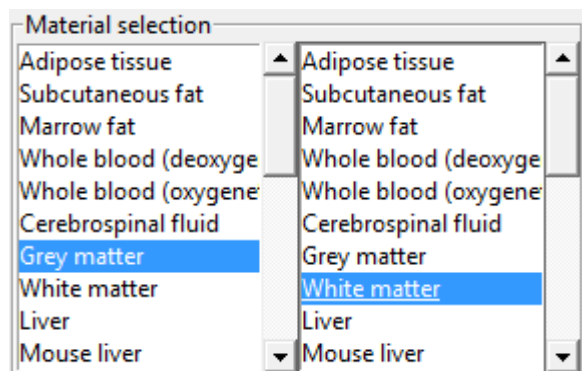
Celé okno je rozděleno do několika tématických sekcí. V první sekci uživatel volí druh pulzní sekvence. Na výběr má ze 7 základních typů:

- Spin-echo
- Flash
- SSFP-Echo
- TrueFISP
- Dual-echo SSFP
- Dual-echo GRE
- FISP

Jednu z pulzních sekvencí je nutné před spuštěním výpočtu zvolit. Žádná výchozí volba není nastavená. Nedojde-li k zadání pulzní sekvence před inicializací výpočtu, program nezobrazí žádné řešení.



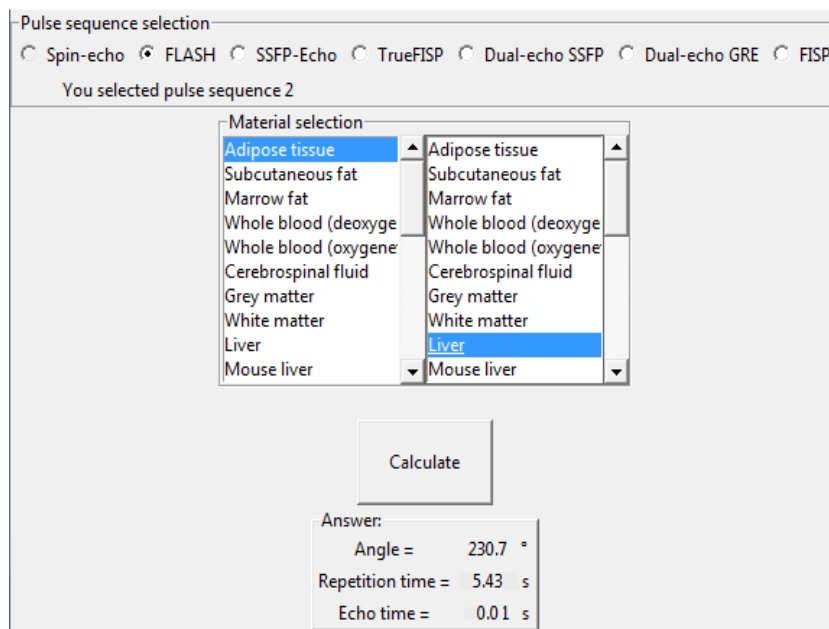
Obr. 2: Oblast volby pulzní sekvence.



Obr. 21: Dialogová okna k zadání dvojice materiálů, mezi kterými se bude optimalizovat kontrast.

V následující sekci uživatel volí materiály vzorku, mezi kterými má být optimalizován kontrast. Výběr je prováděn pomocí dvou shodných listboxů. Každý umožňuje výběr právě jednoho materiálu. Pod jednotlivými položkami v seznamu se skrývají relaxační časové konstanty definované přímo ve skriptu. Pořadí, ve kterém je dvojice látek zadána do jednotlivých listboxů, není rozhodující.

Tlačítko *Calculate* umístěné pod listboxy spustí výpočet a následně je zobrazen výsledný návrh vhodných parametrů pulzní sekvence.

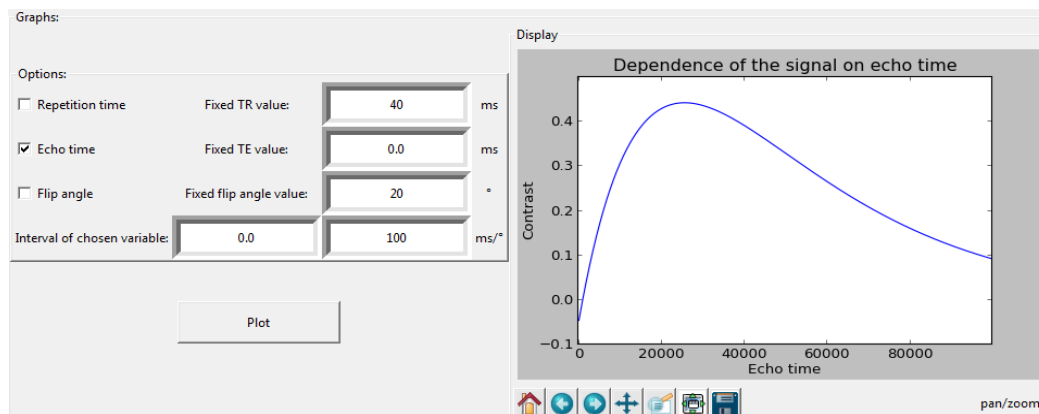


Obr. 22: Ukázka výpočtu návrhu nastavení parametrů pulzní sekvence.

Pod touto sekci se nachází část umožňující vykreslit graf kontrastu v závislosti na jednom zvoleném parametru.

Tím, že uživatel zaškrtně checkbox před příslušným parametrem, zvolí jej jako proměnnou. Ostatní parametry se zafixují a uloží se do nich hodnoty vložené do entry pole umístěného vedle příslušného checkboxu. Na obr. 23 je uveden příklad, kdy je za proměnnou zvolen echo čas. Opakovací čas resp. sklápěcí úhel jsou zafixovány na hodnotách 40 ms resp. 20°.

Poslední dvě entry pole určují interval, ve kterém se vykreslí závislost kontrastu na zvolené proměnné. Po kliknutí na tlačítko „Plot“ se v pravé části sekce objeví podsekcce „Display“, kde se zobrazí výsledný graf.



Obr. 23: Ukázka nastavení vykreslení grafu kontrastu v závislosti na echo čase.

Najedeme-li kurzorem do grafu, zobrazí se v pravém dolním rohu podsekcce „Display“ souřadnice aktuálního bodu v grafu. Toho je možné využít k přesnému odečtu maxima kontrastu.



Obr. 24: Nabídka možností grafu a souřadnice x,y polohy kurzoru jsou umístěny pod grafem.



Tlačítko reset vrací původní vzhled grafu.



Tlačítka dopředu a zpět mezi úpravami grafu.



Posun grafu.



Zoom



Nastavení rozměru grafu



Export grafu

## 10. Popis zdrojového kódu MRICalc

Skript MRICalc je rozdělen do tří základních částí:

- (1) část vytvářející GUI
- (2) vyhledání extrému
- (3) vykreslování grafů kontrastu v závislosti na zvoleném parametru

### 10.1. GUI

Jedním z požadavků při zadání projektu bylo vytvořit skriptu grafické uživatelské rozhraní, které by umožnilo uživatelsky příjemnější obsluhu programu.

GUI bylo zpracováno pomocí knihovny Tkinter, v níž jsou definovány všechny použité prvky.

Pro výběr sekvence byl použit radiobutton, seznam materiálů je vytvořen pomocí listboxu, inicializace výpočtu a vykreslení grafu pomocí buttonu a nastavení proměnné pro vykreslení grafu nastavuje checkbox.

Okno programu je rozděleno do sekcí frame a labelframe, upravující polohu a vlastnosti jednotlivých funkčních prvků v okně. Lokalizace objektů je v sekcích provedena systémem .grid a .pack.

Označení hlavní smyčky GUI je root.

#### 10.1.1. Sekce GUI

**Psframe** – typ labelframe, obsahuje výběr pulzních sekvencí. Prvky R1-R7 jsou definice radiobuttonů pro výběr sekvence.

**Mframe** – typ labelframe, definuje listboxy výběru dvojice materiálu, mezi kterými je optimalizován kontrast. Každá z listboxů má připojený scrollbar.

**Answer** – typ labelframe. Do této sekce se provádí vypsání výsledku navržených hodnot po provedení výpočtu.

**Graphs** – typ labelframe, obsahuje veškeré prvky sloužící k vykreslení grafu.

**Optionsgraph** – podsekce Graphs typu labelframe. Obsahuje Entry pole a checkboxy k zadání parametrů vykreslení grafu.

**Display** – podsekce Graphs typu labelframe. V této části dochází k vykreslení grafu.

#### 10.1.2. Databáze relaxačních časů

Do skriptu programu je vložena databáze základních druhů biologických vzorků s příslušnými relaxačními konstantami.

Hodnota transverzální i longitudinální konstanty je závislá na magnetické indukci vnějšího magnetického pole. Jelikož přesné hodnoty pro 9,4 T případně 4,7 T pole, které

používají systémy na ÚPT AVČR nejsou známy, byly použity dostupné hodnoty pro pole 1,5T resp. 3 T. Pole s těmito magnetickými induklemi jsou běžně používána u celotělových systémů v medicíně. Z toho plyne i dobrá znalost longitudinálních i transverzálních relaxačních konstant u různých typů tkání.

Pro praktické použití bude uživatel potřebovat vkládat do databáze své vlastní vzorky. K editaci nového vzorku je třeba doplnit jeho název, pod kterým bude vystupovat v seznam vzorků při spuštění MRICalc.

Do pole *values* poté vložíme vektor hodnot relaxačních časů. První hodnota vektoru má smysl longitudinální relaxační časové konstanty a druhá transverzální relaxační časové konstanty. Jednotlivé vektory jsou k názvům v seznamu přiřazovány dle pořadí v poli. To znamená, že je nutné dbát, aby se při editaci nevynechala žádná z hodnot. Je vhodné přidávat další vzorky na konec seznamu, aby se nenarušily předchozí hodnoty. Pokud by se například vložil o jeden vektor relaxačních konstant méně, došlo by k chybnému posunutí všech následujících vektorů o jeden název vzorku.

#### **Část skriptu obsahující definici relaxačních konstant vzorků:**

*#Table of the tissues, order of the tissues is the same as order of the vectors in values  
for item in ["Adipose tissue", "Subcutaneous fat", ...]*

*L.insert(END, item)*

*R.insert(END, item)*

*#First value in vector means T1, second value means T2*

*values = ((245\*10\*\*(-3),70\*10\*\*(-3)), (371\*10\*\*(-3),133\*10\*\*(-3)),...)*

Hodnoty relaxačních konstant je nutné vložit v sekundách, nikoli v milisekundách, jak jsou běžně udávány v literatuře. V tabulce jsou uvedeny relaxační časové konstanty vybraných biologických vzorků vložených do základní verze MRICalc.

Vzorek	T <sub>1</sub> [ms]	T <sub>2</sub> [ms]	T <sub>1</sub> [ms]	T <sub>2</sub> [ms]
	1,5T		3T	
Tuková tkáň (člověk)	240-250	60-80		
Podkožní tuk (člověk)	288	165	371	133
Tuk kostní dřevě (člověk)	288	165	365	133
Odkysličená krev (člověk)	1350	50		
Okysličená krev (člověk)	1350	200		
Mozkomíšni mok (člověk)	4200-4500	2100-2300		
Šedá hmota mozková (člověk)	920	100		
Bílá hmota mozková (člověk)	780	90		
Játra (člověk)	490	40		
Játra (myš)	985	60		
Ledviny (člověk)	650	60-75		
Ledviny (myš)	1259	54		
Svalovina (člověk)	1130	35,3	1420	31,70
Svalovina (myš)	1190	39		
Chrupavka (člověk)	1060	42,1	1240	36,9
Synoviální tekutina (člověk)	2850	1210	3620	767
Mozeček (krysa)	1343	80		
Kalózní těleso (krysa)	1080	128		
Thalamus (krysa)	1530	60		
Prodloužená mícha (krysa)	1560	68		
Mozková kůra pravá strana (krysa)	1246	76		
Mozková kůra levá strana (krysa)	1635	78		
Hippocampus pravá strana (člověk)	1249	171		
Hippocampus levá strana (člověk)	1072	254		

## 10.2. Vyhledávání extrému kontrastních funkcí

Výpočet extrému je prováděn v definici funkce „go“. Před zahájením výpočtu jsou do funkce importovány hodnoty relaxačních časů z výběru v listboxech. Následně funkce ověří, která pulzní sekvence byla zadána a podle toho zvolí příslušnou funkci určenou k hledání bodu podezřelého z extrému.

Samotný výsledný bod je výstup funkce fsolve, která je schopna numericky řešit soustavu nelineárních rovnic. K výpočtu potřebuje znát počáteční vektor  $x_0$ , v jehož okolí začíná s hledáním řešení. Jeho výchozí hodnoty jsou zadány přímo ve skriptu.

Dostane-li program z funkce fsolve řešení, ověří, dle nastavených kritérií, zda je fyzikálně reálné. Hodnoty nesmí být menší jak nula a opakovací čas musí být větší než echo čas. Pokud shledá, že řešení nemá fyzikální smysl, dojde k úpravě počátečního vektoru o pevně zvolený inkrement 0,01 původní hodnoty a celý výpočet se opakuje, než dojde k nalezení vhodného řešení.

Do funkce fsolve vstupuje jako jeden z parametrů pole homogenních rovnic. Konkrétně v případě MRICalc se jedná o pole obsahující první derivace funkcí kontrastu podle všech proměnných pro jednotlivé pulzní sekvence.

## 10.3. Funkce pro výpočet maxima kontrastu

Označíme-li signál poskytovaný jednou látkou  $S_1$  a druhou látkou  $S_2$ , kontrast v obraze  $C$  je dán jednoduchým vztahem:

$$C = |S_1 - S_2|$$

Jako konkrétní příklad kontrastní funkce uvedu variantu pro gradientního echa, kde je výraz nejjednodušší.

$$C_{GRE} = M \sin(a) \frac{(1 - e^{-\frac{TR}{T11}}) e^{-\frac{TE}{T21}}}{(1 - e^{-\frac{TR}{T11}} \cos(a))} - M \sin(a) \frac{(1 - e^{-\frac{TR}{T12}}) e^{-\frac{TE}{T22}}}{(1 - e^{-\frac{TR}{T12}} \cos(a))}$$

Pro výpočet bodu podezřelého z extrému je nutné vypočíst první derivace podle opakovacího času  $TR$ , echo času  $TE$  a sklápěcího úhlu  $a$ . Tento výpočet byl proveden programem Maple.

Vektory prvních derivací jsou uloženy ve funkcích nazvaných popisem pulzní sekvence odpovídající radiobuttonu, který ji vybírá, a označením eval. Tyto funkce vrací pole hodnot vytvořené vyčíslením prvních derivací v bodě  $x_0$ .

- **GREeval**

Funkce použitá pro výpočet pulzních sekvencí FLASH a Dual-echo GRE. Vrací vektor  $d$  obsahující hodnoty prvních derivací v bodě  $x_0$ .

$$d = \left[ \frac{\partial C(x_0)}{\partial a}, \frac{\partial C(x_0)}{\partial TR}, \frac{\partial C(x_0)}{\partial TE} \right]$$

- **Spinechoeval**

Funkce použitá pro výpočet pulzní sekvence spinové echo. Vektor  $d$  je ve tvaru:

$$d = \left[ \frac{\partial C(x0)}{\partial TR}, \frac{\partial C(x0)}{\partial TE} \right]$$

- **TrueFISP eval**

Funkce použitá pro výpočet pulzní sekvence TrueFISP. Vektor  $d$  je ve tvaru:

$$d = \left[ \frac{\partial C(x0)}{\partial TR}, \frac{\partial C(x0)}{\partial TE} \right]$$

- **SSFPecheval**

Funkce použitá pro výpočet pulzních sekvencí SSFP-echo a Dual-echo SSFP. Vektor  $d$  je ve tvaru:

$$d = \left[ \frac{\partial C(x0)}{\partial a}, \frac{\partial C(x0)}{\partial TR} \right]$$

- **FISPeval**

Funkce použitá pro výpočet pulzní sekvence FISP. Vektor  $d$  je ve tvaru:

$$d = \left[ \frac{\partial C(x0)}{\partial a}, \frac{\partial C(x0)}{\partial TR} \right]$$

Funkce označené pouze názvem pulzní sekvence slouží k ověření, zda je bod podezřelý z extrému opravdu lokálním maximem nebo se jedná o minimum či sedlový bod. Tato kontrola probíhá vyčíslením funkce kontrastu v podezřelém bodě a bodě posunutém o pevně zvolený vektor. Pokud se porovnáním hodnot kontrastní funkce v těchto bodech potvrdí, že se jedná o maximum, program vypíše souřadnice maxima. Pokud se jedná o jiný druh extrému, je výpočet po změně počátečního vektoru opakován, než dojde k nalezení maxima.

Ověření maxima by nemuselo být relevantní pro funkci, která by měla velký počet lokálních extrémů ve vzdálenosti menší než je vzdálenost porovnávaných bodů. Jelikož však z teoretických znalostí kvalitativně známe průběh funkcí signálu, můžeme toto ověření považovat za dostatečné.

Kontrastní funkce: GRE, Spinecho, TrueFISP, SSFPecho, FISP

#### **10.4. Vykreslování grafů kontrastu v závislosti na zvoleném parametru**

Třetí část MRICalc se zabývá vykreslováním grafů kontrastu v závislosti na zvoleném parametru pulzní sekvence.

Pro praktické použití MRICalc je zpravidla podstatnější znalost průběhu kontrastu v závislosti na měnících se parametrech, než přímo parametry, kde nastává maximum. Nastavení jednotlivých parametrů na přístroji má své limity a tudíž nelze zaručit, že



bude možné zadat přesně maximum. Pokud však známe průběh kontrastu můžeme nastavení zvážit dle konkrétní situace a limitů přístroje.

Funkce, která ve skriptu zaručuje vykreslování, je nazvaná plotgraph. Její struktura obsahuje výběr pulzní sekvence z první sekce programu, zafixování parametrů, které nejsou proměnné, a nastavení intervalu proměnného parametru, v němž nás kontrast zajímá.

Funkce plotgraph zároveň nastavuje zobrazení, popis grafu a jeho vlastnosti (nastavení os).

Při vykreslování plotgraph volá funkci obsahující definici vztahu pro kontrast příslušné pulzní sekvence, kterou uživatel zadal. Tyto funkce jsou označeny jménem, případně zkratkou, pulzní sekvence s příponou -graph.

- **GREgraph**

Funkce GREgraph obsahuje definici výrazu pro kontrast sekvence gradientního echa a dual-echa GRE.

$$C = \left| \frac{M_0 \sin \theta (1 - e^{-\frac{TR}{T11}})}{(1 - \cos \theta e^{-\frac{TR}{T11}})} e^{-\frac{TE}{T21}} - \frac{M_0 \sin \theta (1 - e^{-\frac{TR}{T12}})}{(1 - \cos \theta e^{-\frac{TR}{T12}})} e^{-\frac{TE}{T22}} \right|$$

Relaxační konstanty jsou označené ve smyslu T<sub>xy</sub>, kde

x=1 longitudinální relaxační časová konstanta

x=2 transverzální relaxační časová konstanta

y=1, y=2 označuje látku 1 resp. 2

Smysl tohoto značení je zachován i u dalších funkcí skriptu.

- **Spinechograph**

Funkce Spinechograph obsahuje definici výrazu pro kontrast pro sekvenci

$$C = \left| M_0 (1 - 2 e^{-\frac{TR-TE}{2T11}} + e^{-\frac{TR}{T11}}) e^{-\frac{TE}{T21}} - M_0 (1 - 2 e^{-\frac{TR-TE}{2T12}} + e^{-\frac{TR}{T12}}) e^{-\frac{TE}{T22}} \right|$$

spinové echo.

- **TrueFISPgraph**

Funkce TrueFISPgraph obsahuje definici výrazu pro kontrast sekvence TrueFISP neboli Balanced GRE.

$$C = \left| M_0 \sin \theta \frac{1 - E11}{1 - (E11 - E21) \cos \theta - E11 E21} e^{-\frac{TE}{T21}} - M_0 \sin \theta \frac{1 - E12}{1 - (E12 - E22) \cos \theta - E12 E22} e^{-\frac{TE}{T22}} \right|$$

$$E1y = e^{-\frac{TR}{T1y}}$$

$$E2y = e^{-\frac{TR}{T2y}}$$

Byla použita, v praxi využívanější, varianta sekvence s opačnou orientací po sobě jdoucích pulzů.

- **SSFPeckograph**

Funkce SSFPeckograph obsahuje definici výrazu pro kontrast pro sekvenci SSFP-echo a Dual-echo SSFP.

$$C = \left| M_0 \operatorname{tg}\left(\frac{\theta}{2}\right) \left(1 - \frac{(1 - E11 \cos \theta)(1 - E21^2)}{\sqrt{p1^2 - q1^2}}\right) - M_0 \operatorname{tg}\left(\frac{\theta}{2}\right) \left(1 - \frac{(1 - E12 \cos \theta)(1 - E22^2)}{\sqrt{p2^2 - q2^2}}\right) \right|$$

$$py = 1 - E1y \cos \theta - E2y^2 (E1y - \cos \theta)$$

$$qy = E2y(1 - E1y)(1 + \cos \theta)$$

$$E2y = e^{-\frac{TR}{T2y}}$$

$$E1y = e^{-\frac{TR}{T1y}}$$

- **FISPgraph**

Funkce FISPgraph obsahuje definici výrazu kontrastu sekvence typu FISP.

$$C = \left| M_0 \operatorname{tg}\left(\frac{\theta}{2}\right) \left(1 - \frac{(E11 - \cos \theta)(1 - E21^2)}{\sqrt{p1^2 - q1^2}}\right) - M_0 \operatorname{tg}\left(\frac{\theta}{2}\right) \left(1 - \frac{(E12 - \cos \theta)(1 - E22^2)}{\sqrt{p2^2 - q2^2}}\right) \right|$$

Výrazy p, g, E mají stejný význam jako u předešlých sekvencí.

## 11. Praktické ověření funkce MRICalc

### 11.1. MRI systém na ÚPT

Měření probíhalo na MRI umístěném na Ústavu přístrojové techniky Akademie věd České republiky. Jedná se o preklinický systém BioSpec 94/30 USR firmy Bruker s magnetickou indukcí hlavního pole 9,4T.



Obr. 25: MRI BioSpec 94/30 USR.

### 11.2. Fantom

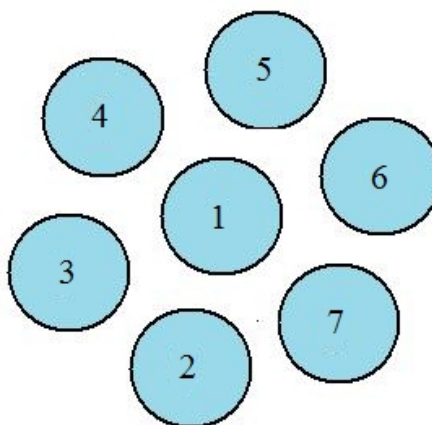
K ověření správné funkce programu MRICalc byl navržen jednoduchý fantom neboli umělý vzorek simulující podmínky užití kontrastní látky. Vzhledem k ceně a dostupnosti kontrastních látek jsme namísto klinicky využívaných látek použili běžně dostupný síran měďnatý neboli modrou skalici.

Bylo připraveno sedm roztoků  $\text{CuSO}_4$  a destilované vody s různou koncentrací. Postupným ředěním nejsilnějšího roztoku s hmotnostní koncentrací 3,5% byly připraveny roztoky s hmotnostními koncentracemi 3%, 2,5%, 2%, 1,5%, 1%, 0,5%. Roztoky byly naplněny injekční stříkačky, jejichž vstup byl zataven tavnou pistolí, aby nedocházelo k vysychání vzorku a tvorbě vzduchových bublin uvnitř stříkačky.

Modrá skalice má díky iontům mědi na vodu podobný účinek jako kontrastní látka. Její přítomností dochází ke zkrácení longitudinální i transverzální relaxace roztoku. Síla účinku je úměrná koncentraci modré skalice.



Obr. 26: Připravený fantom obsahující roztoky síranu měďnatého.



Číslo vzorku	1	2	3	4	5	6	7
Koncentrace [%]	0,5	1	1,5	2	2,5	3	3,5

### 11.3. Relaxometrie

Správný výpočet vhodných parametrů pulzní sekvence vyžaduje přesnou znalost relaxačních časů oblastí ve vzorku, mezi kterými chceme maximalizovat kontrast. Jelikož připravený fantom z roztoků síranu měďnatého neměl známé relaxační časy, bylo v první fázi potřeba provést relaxometrické měření.

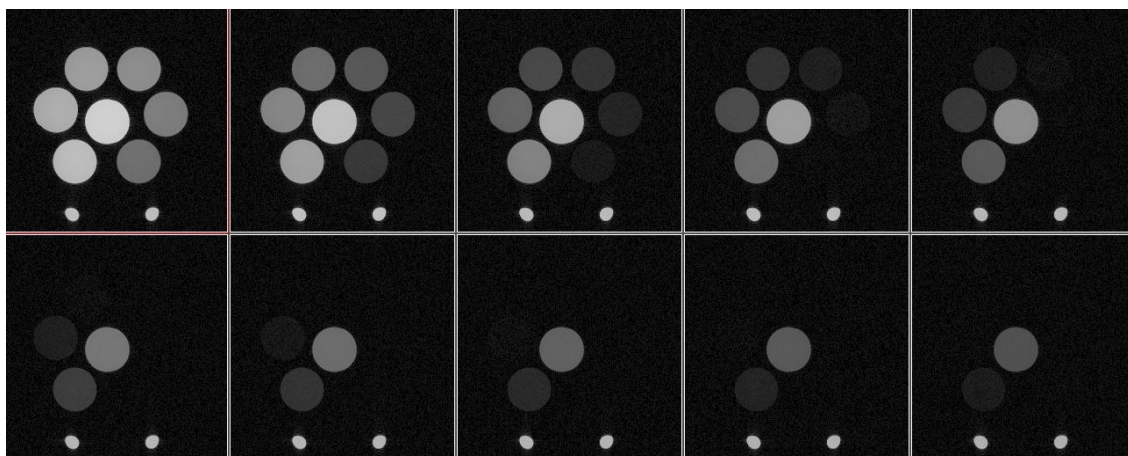
Pomocí relaxometrických pulzních sekvencí implementovaných přímo do systému Bruker, byly zjištěny hodnoty relaxačních časových konstant.

Zjištění relaxačních konstant probíhá na bázi měření vzorku jednou pulzní sekvencí s různým nastavením parametrů pulzní sekvence.

Longitudinální relaxační časová konstanta byla zjištěna pomocí pulzní sekvence inversion recovery. Opakovací čas byl u tohoto měření nastaven na maximální hodnotu (ideálně nekonečnou), aby došlo k plné longitudinální relaxaci. Během sekvence byly použity proměnlivé TI intervaly a malé sklápěcí úhly. Malé sklápěcí úhly zajišťují vytvoření transverzální magnetizace s minimálním účinkem na magnetizaci longitudinální.

K změření transverzální relaxační časové konstanty byla použita sekvence multiřezové multiecho (multi-slice multi-echo) s proměnlivými echo časy. Sekvence obsahuje  $90^\circ$  RF pulz následovaný několika  $180^\circ$  RF pulzy, které vytváří echa. Intenzita ech s každým další refokusačním  $180^\circ$  RF pulzem klesá, přičemž pokles je exponenciální funkcí transverzální relaxační časové konstanty (obr. 10).

Ze vztahů pro signál je patrné, že je jeho intenzita závislá na parametrech pulzní sekvence a relaxačních časových konstantách. Známe-li nastavení pulzní sekvence a intenzitu signálu z dané oblasti obrazu je možné nafitovat hodnoty na vhodný model, který vypočte relaxační časové konstanty pro danou oblast.



Obr. 27: Relaxometrické měření longitudinální relaxační časové konstanty. Odlišné intenzity signálů značí různé délky relaxačních časů v jednotlivých částech fantomu. Silnější signál odpovídá delší relaxaci.

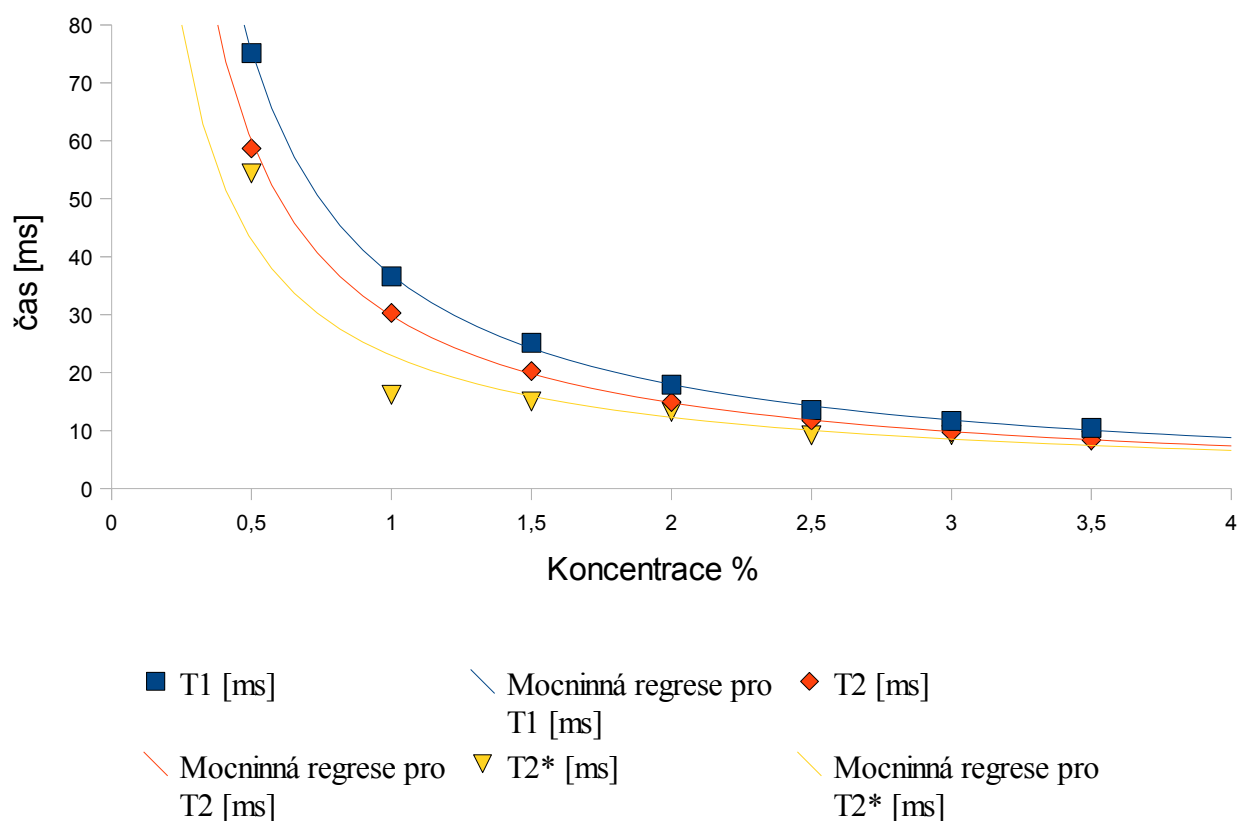
Koncentrace [%]	$T_1$ [ms]	$T_2$ [ms]	$T_2^*$ [ms]
0,5	75,13	58,69	54,38
1	36,59	30,29	16,19
1,5	25,17	20,28	15,01
2	17,93	14,94	13,24
2,5	13,56	11,75	9,19
3	11,65	9,73	9,22
3,5	10,48	8,35	8,28
<b>Odchylka:</b>	0,4	ms	

Vyneseme-li do grafu závislost relaxační časových konstant na koncentraci síranu měďnatého, je patrné, že především v nízkých koncentracích dochází ke značné redukci rychlosti relaxace. Již při koncentraci 0,5% se longitudinální i transverzální relaxační konstanta zkrátí o dva řády od destilované vody. V případě čisté destilované vody jsou hodnoty obou relaxačních časových konstant přibližně shodné v rozmezí 2-3 s.

Srovnáme-li relaxační časy připraveného fantomu s biologickými vzorky, síran měďnatý zkrátí relaxaci pod hodnoty většiny tkání.

### Závislost relaxačních konstant na koncentraci kontrastního činidla

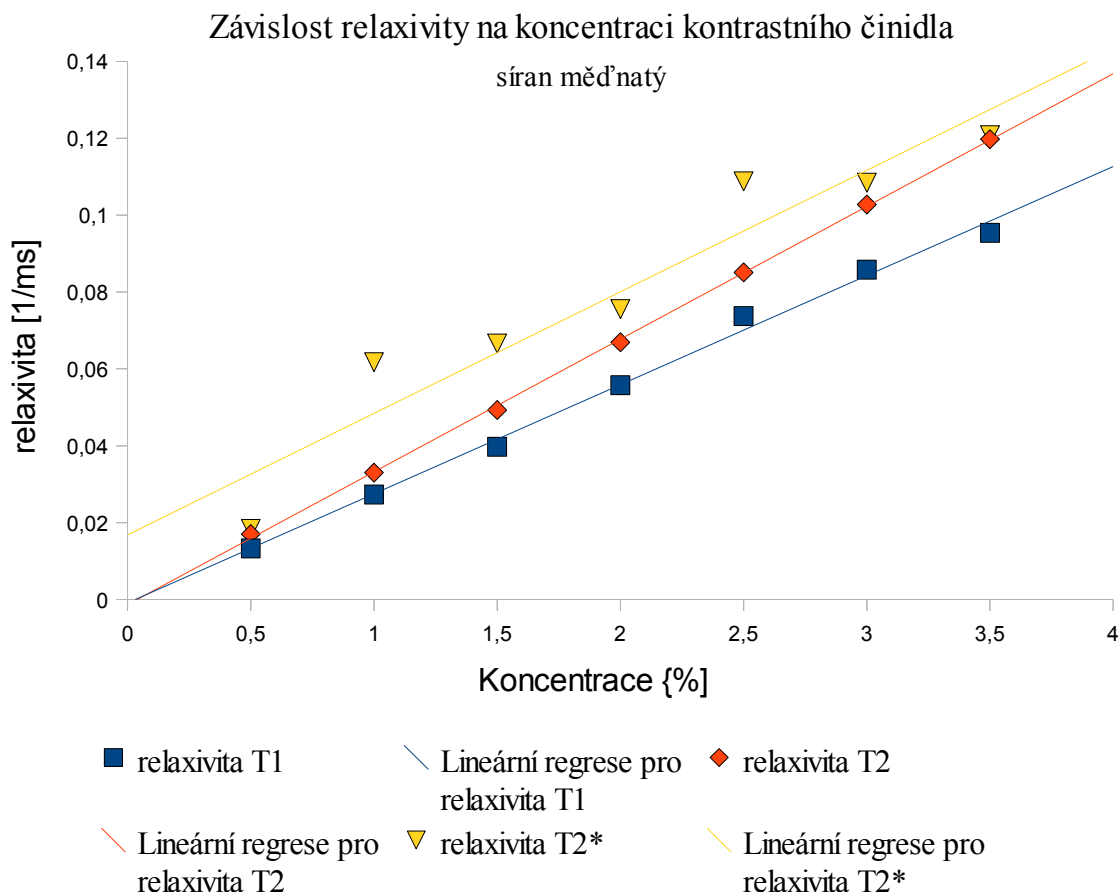
síran měďnatý



Vynesením reciprokých hodnot relaxačních časů získáme závislost relaxivity na koncentraci roztoků. Dle teoretických předpokladů by tato závislost měla mít lineární průběh. Průběh naměřených hodnot pro longitudinální i transverzální relaxační konstantu potvrzuje předpoklad. U zdánlivé relaxační konstanty se projevil špatný poměr signál-šum, který způsobil chyby v měření. U relaxometrického měření zdánlivé transverzální relaxační konstanty se projevuje mnoho vnějších vlivů. Především nehomogenita magnetického pole byla s největší pravděpodobností důvodem, proč byla do tohoto měření vnesena výrazná chyba.

Křivky longitudinální a transverzální relaxace vyhovují lineární regresi. Ze závislosti zdánlivé transverzální relaxace je patrný obdobný trend, ovšem linearitu nelze z naměřených dat potvrdit.



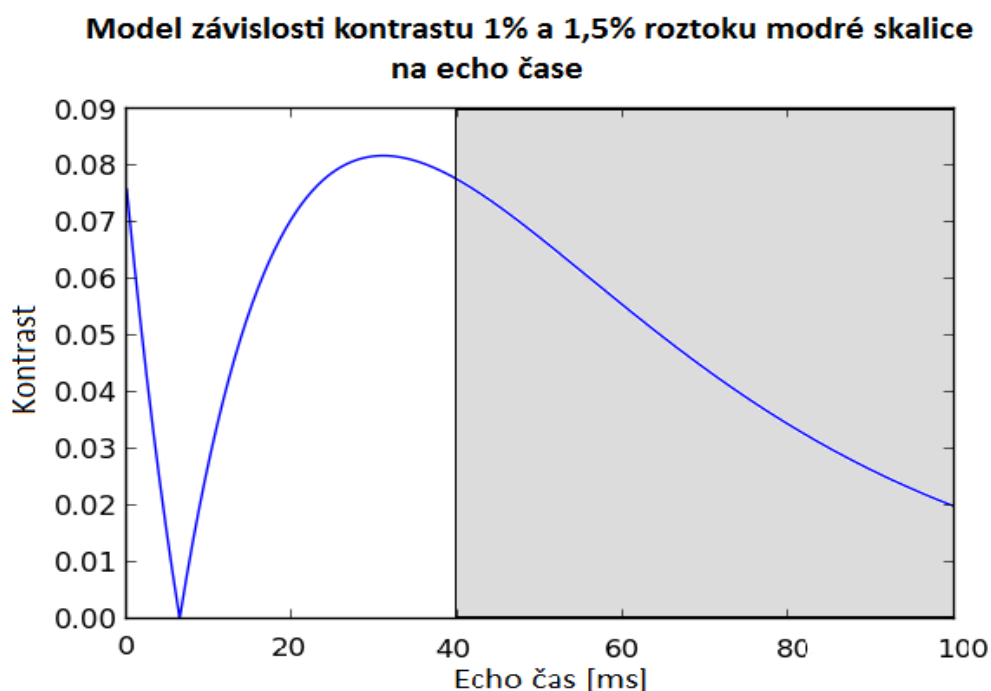


#### 11.4. **Ověření modelu MRICalc**

Jako první fáze ověření správné funkce MRICalc bylo provedeno měření a rozbor kontrastu pro roztoky modré skalice o koncentracích 1% a 1,5%. Tyto dvě koncentrace byly vybrány z důvodu vhodně dlouhých relaxačních časů. Roztok s 1% modré skalice má longitudinální relaxační časovou konstantu 36,5 ms a transversální relaxační časovou konstantu 30,3 ms. Roztok s koncentrací 1,5% má longitudinální relaxační časovou konstantu 25,2 ms a transversální relaxační časovou konstantu 20,3 ms. Záměrně byly vybrány vzorky, jejichž relaxační časy nejsou příliš odlišné, což by mělo v praxi znamenat zhoršení kontrastu. Zároveň se při výběru bral zřetel na délku relaxace. V případě příliš krátkých relaxačních časových konstant by došlo v průběhu intervalu opakovacího času k takřka plné relaxaci ještě před akvizicí, což by mělo za následek ztrátu signálu.

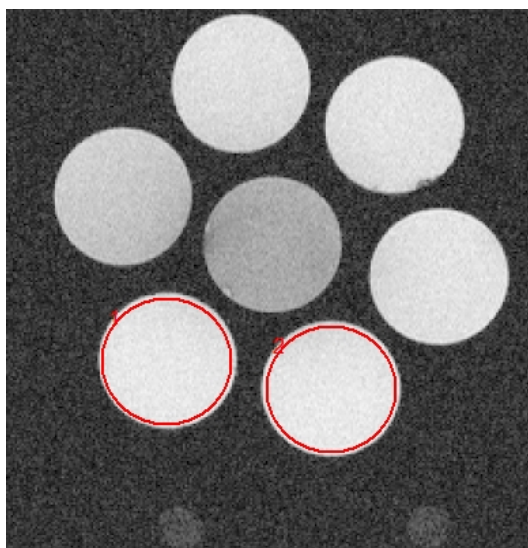
Ověření bylo provedeno pro pulzní sekvenci FLASH, což je jedna z variant gradientního echa. Jako proměnný parametr jsme zvolili echo čas. Opakovací čas byl v modelu pevně nastaven na 40 ms a sklápěcí úhel na 60°.

Po provedení simulace, jejíž výsledek je na obr. 28, byla křivka proměřena na MRI. Hodnoty echo časů u jednotlivých snímaní se lišily o 2-3 ms. Křivka byla proměřena od 5 ms po takřka mezní hodnotu 35 ms. Echo časy delší než 40 ms nemá cenu uvažovat, protože by byly delší než pevně zvolený opakovací čas, což z principu není možné.



*Obr. 28: Závislost kontrastu na echo čase pro zvolené roztoky modré skalice. Oblast označenou šedou barvou nemá smysl uvažovat, jelikož v této oblasti je  $TR < TE$ .*

Zpracování obrazu bylo prováděno programem Marevisi. Pomocí oblasti zájmu ROI byla zjištěna průměrná hodnota jasu v oblasti příslušného vzorku. Jelikož jas odpovídá intenzitě signálu, můžeme pomocí něho vypočíst kontrast mezi dvěma oblastmi, respektive mezi dvěma vzorky.



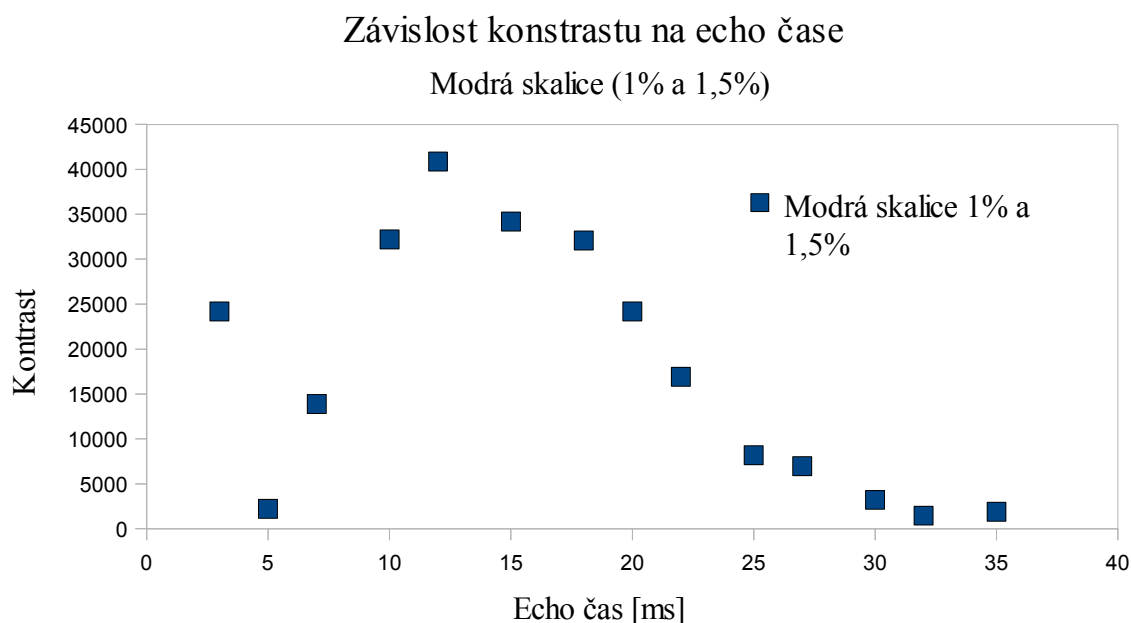
*Obr. 29: Ukázka zpracování snímku ( $TE=7$  ms) pomocí ROI. Struktury v dolní části snímku nepocházejí ze vzorku. Jedná se o vyhřívací těleso lůžka pro měření s živými zvířaty.*



V následující tabulce a grafu jsou uvedeny zpracované výsledky měření. Sloupce označené jako hodnota jasu pro jednotlivé roztoky udávají průměrnou hodnotu jasu pixelů v dané oblasti snímku.

Naměřené snímky ve zvolené konfiguraci pulzní sekvence vykazují velmi nízký poměr signál-šum. Optimalizaci této charakteristiky, však MRICalc v současné verzi neumožňuje.

TE [ms]	Hodnota jasu 1% roztoku	Hodnota jasu 1,5% roztoku	Kontrast
3	603202	627374	24172
5	541556	543781	2225
7	476349	462479	13870
10	374958	342754	32204
12	313366	272499	40867
15	225112	190922	34190
18	156051	123969	32082
20	117459	93292	24167
22	90390	73470	16920
25	61766	53572	8194
27	51712	44753	6959
30	42505	39296	3209
32	39265	37809	1456
35	37375	35482	1893



Obr. 30: Závislost kontrastu na echo čase určená z měření.

Porovnáním grafu získaného měřením s modelem je vidět podobný trend, ovšem maximum kontrastu v modelu nastává o přibližně 15 ms později. Jedním z možných vysvětlení je omezení modelu pouze na dva vzorky bez ohledu na okolní prostředí a předpoklad ideálně homogenního hlavního magnetického pole.

Intenzita signálu je integrálem přes excitovaný objem voxelu. RF pulz však v tomto prostoru nezaručuje konstantní sklápěcí úhel. V různých místech voxelu se může sklápěcí úhel lišit i v závislosti na tvaru použitého pulzu. Menší sklápěcí úhel dle modelu vede k posunu maxima ke kratším echo časům, což může být jeden z dalších důvodů zkrácení echo času pro maximální kontrast. Tuto úvahu podporují i výpočty modelu s menším sklápěcím úhlem.

Z modelu i měření je zřejmé, že existují dvě oblasti vysokého kontrastu. Jedna se nachází v oblasti extrémně krátkých echo časů. V této části modelové křivky bylo však možné provést pouze jedno měření, jelikož MRI systém nepovolil nastavení echo času pod 2,7 ms. Při echo čase 5 ms nastává v měření i simulaci minimum kontrastu. Zde panuje dobrá shoda experimentu a měření. V dalším průběhu však u měření nastává rychlejší kulminace kontrastu než v případě modelu. Naměřené maximum odpovídá echo času 15 ms, kdežto model předpovídá echo čas 30 ms.

## 12. Závěr

Předložená diplomová práce je zaměřena na optimalizaci kontrastu při magneticko - rezonančním zobrazování.

V počátečních fázích práce bylo cílem nastudovat mechanismy vzniku signálu a kontrastu mezi jednotlivými tkáněmi. Speciálně jsem se zaměřil na možnost ovlivnit výsledný kontrast v obraze použitím kontrastní látky. Zabýval jsem se principy funkce paramagnetických kontrastních látek na bázi chelátů gadolinia a superparamagnetických nanočástic.

Hlavním úkolem této práce byla tvorba počítačové aplikace, která svému uživateli poskytuje rady, jak nejlépe nastavit parametry pulsní sekvence, aby bylo dosaženo optimálního kontrastu.

Program nazvaný MRICalc byl naprogramován v jazyce Python. Pomocí analyticky vyjádřených vztahů pro kontrast je schopen nalézt parametry pulsní sekvence (opakovací čas, echo čas, sklápěcí úhel), pro které je kontrast ve výsledném obraze nejvyšší. K širšímu praktickému využití je často vhodné znát průběh kontrastu v závislosti na některém parametru pulsní sekvence. K tomuto účelu byla do aplikace zařazena sekce schopná vykreslit graf kontrastu v závislosti na libovolně zvoleném parametru pulsní sekvence. Snadné uživatelské použití programu je zajištěno vytvořením grafického uživatelského rozhraní.

Do systému bylo zařazeno 7 variant pulsních sekvencí: spinové echo, FLASH, SSFP-Echo, TrueFISP, Dual - echo SSFP, Dual - echo GRE a FISP. Zároveň byla vytvořena databáze vzorků převážně biologické povahy, které jsou ve skriptu definovány relaxačními časovými konstantami. V případě potřeby je možné ve skriptu jednoduše dodefinovat svůj vlastní vzorek.

V závěrečných fázích byly teoretické výsledky získané z programu MRICalc ověřovány na preklinickém MR systému Bruker Avance III 94/30 instalovaném v ÚPT AV ČR, v.v.i. K tomuto účelu byl navrhnout fantom skládající se z roztoků síranu měďnatého o různých hmotnostních koncentracích. Síran měďnatý zde hrál roli kontrastního činidla redukujícího dobu relaxace.

K ověření jsme zvolili pulsní sekvenci FLASH, která je jednou z variant gradientního echa. Bylo provedeno relaxometrické měření, na základě něhož byly ve fantomu nalezeny vhodné oblasti pro optimalizaci kontrastu. Následovalo proměření kontrastní křivky pro různé echo časy se zafixovaným opakovacím časem  $TR = 40$  ms a sklápěcím úhlem  $60^\circ$ . Zpracování obrazů bylo prováděno softwarem Marevisi. Získanou křivku jsem následně porovnal s teoretickým modelem.

Teoretický model i naměřená křivka vykazují vysoký kontrast v oblasti extrémně krátkých echo časů. U obou křivek následuje minimum kontrastu s echo časem přibližně 5 ms následované dalším nárůstem kontrastu. Maximum kontrastu v oblasti vyšších echo časů je v modelu posunuto více k hodnotě opakovacího času na 30 ms. Ve změřené křivce se maximum nachází již na hodnotě  $TE = 15$  ms. Důvodem k tomuto jevu může být rozdílná excitace atomů v oblasti vymezující řez, případně menší sklápěcí úhel.

### 13. Seznam použité literatury

- (1) Sklenáři, V.: Nepravděpodobné dědictví Josepha Fouriera aneb struktura a dynamika biomakromolekul očima nukleární magnetické rezonance. Zpravodaj Československé biologické společnosti, 2, 2005, p. 34-39, ISSN 1212-3420
- (2) Chuang, *et al.*: Multi-echo Magnetic Resonance Imaging: J. Med. Biol., Vol. 24(2), 2004, p. 69-75, ISSN 1609-0985
- (3) Bačovský, J.: Susceptibilitně váhované magnetickorezonanční zobrazování. [Bakalářská práce.] Brno: VUT, FSI, 2011. 39 p.
- (4) Gilfeather, M., *et al.*: Gadolinium-enhanced Ultrafast Three-dimensional Spoiled Gradient-Echo MR Imaging of the Abdominal Aorta and Visceral and Iliac Vessels. Radiographics. RSNA, 17, 1997, p. 423-432, ISSN 1527-1315
- (5) Basse-Luesebrink, T. C., *et al.*: 19F-Compressed-Sensing-CISS: Elimination of banding artifacts in 19F bssfp MRI/CSI without sacrificing time
- (6) Erasmus, L. J., *et al.*: A short overview of MRI artefact. SA Journal of Radiology, srpen, 2004, p. 13-17, ISSN 2078-6778
- (7) Lee, J. H., *et al.*: Balanced Steady State Free Precession fMRI. Wiley Periodicals Inc., 20, 2010, p. 23-30
- (8) Hahn, E. L.: Spin Echoes. Physical Review, 15, 1950, p. 580-602, ISSN 1943- 2879
- (9) Hargreaves, B.: Fast Gradient Echo Sequences Including Balanced SSFP. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 20, 2004, ISSN 857-864
- (10) Nayak, K. S., *et al.*: Real-Time Black-Blood MRI Using Spatial Presaturation. Journal of Magnetic Resonance Imaging, 13, 2001, p. 807-812, ISSN 1522-2586
- (11) Nacher, P.: Quantum Spaces: Magnetic Resonance Imaging: From Spin Physics to Medical Diagnosis. Poincaré Seminar Birkhäuser Physics, 2007, p. 1-35, ISBN 978-3-7643-8522-4
- (12) Doubek, V.: Studium transportu látek ve stoncích rostlin. [Bakalářská práce.] Brno: VUT, FEKT, 2010. 28 s.
- (13) Hargreaves, B.: Gradient Echo Imaging. Department of Radiology, Stanford University, Magnetic resonance in medicine, 52, 2004, ISSN 590-597
- (14) Levitt, M.: Spin Dynamics: Basics of Nuclear Magnetic Resonance, John Wiley & Sons, 2008, 820 p., ISBN 978- 0-470-51117-6
- (15) Bernstein, M., *et al.*: Handbook of MRI Pulse Sequences, Elsevier, 2004, 1017p., ISBN 978-0-12-092861
- (16) Henkelman, R. M., Stanisz G. J., Graham, S. J.: Magnetization transfer in MRI: a review. NMR Biomed., 14, 2001, p. 57-64, ISSN 1099-1492
- (17) Harms, D., McDonald, K.: Python. Computer Press, 2008, 456 p., ISBN 978- 80- 251- 2161- 0

- (18) Nezafat, R., *et al.*: B<sub>1</sub>-Insensitive T<sub>2</sub> Preparation for Improved Coronary Magnetic Resonance Angiography at 3T, MNM, 55, 2006, p. 858-864, ISSN 1522-2594
- (19) Langtangen, H. P.: Python Scripting for Computational Science, 2008, 750 p., ISBN 978-3-540-73915-9
- (20) Venners, B.: The Making of Python. Artima Developer, 2003, [online]. 2003, [cit. 2013-04-18]. Dostupný z WWW: <http://www.artima.com/intv/pythonP.html>
- (21) HRABAL, R. Vznik NMR signálu a jeho zpracování, základní pulsní sekvence. [online]. 2009, [cit. 2013-04-20]. Dostupný z WWW: <http://www.vscht.cz/nmr/predmet/lekce/NMR-lekce2.pdf>
- (22) MR-Technology, [online], 2013, Dostupný z WWW: <http://www.mr-tip.com/serv1.php>
- (23) Ananta, J., *et al.*: Geometrical confinement of gadolinium-based contrast agents in nanoporous particles enhances T<sub>1</sub> contrast. Nature Nanotechnology, 203, 2010, ISSN 1748-3387
- (24) Aoki, I., *et al.*: Cell labeling for magnetic resonance imaging with the T<sub>1</sub> agent manganese chloride, MNM, 19, 2006, p. 50-59, ISSN 1522-2594
- (25) Bogdanov, A., *et al.*: Molecular MR Contrast Agents for the Detection of Cancer: Past and Present. Semin Oncol. 38, 2011, p. 42-54, ISSN 0093-7754
- (26) Bonnet, C. S., Tóth, É.: Smart MR Imaging Agents Relevant to Potential Neurologic Applications. AJNR Am J. Neuroradiol., 31, 2010, p. 401-409, ISSN 1936-959
- (27) Neri, E., Cosottini, M. Caramella, D.: MR Angiography of the Body. 2010, 178 p., Springer, ISBN 978-3-540-79716-6
- (28) Botta, M.: Second Coordination Sphere Water Molecules and Relaxivity of Gadolinium(III) Complexes: Implications for MRI Contrast Agents. Eur. J. Inorg. Chem., 2000, p. 399-407, ISSN 1099-0682
- (29) Caravan, P.: Strategies for increasing the sensitivity of gadolinium based MRI contrast agents. Chem. Soc. Rev., 35, 2006, p. 512-523, ISSN 1460-4744
- (30) Caravan, P., *et al.*: Influence of molecular parameters and increasing magnetic field strength on relaxivity of gadolinium- and manganese- based T<sub>1</sub> contrast agents. Contrast Media Mol. Imaging, 4, 2009, p. 89-100, ISSN 1555-4317
- (31) Jaccard, H.: Development and Understanding of Novel Compounds Designed as Potential MRI Contrast Agents. [Disertační práce] Lausanne:EPFL, Faculté sciences de base, 2011, 201 p.
- (32) Sanjeeva, P. K., *et al.*: MR Contrast agents. Applied Radiology, january 2006, p. 18-27, ISSN 0160-9963
- (33) Ni, Y.: MR Contrast Agents for Cardiac Imaging. Medical Radiology, Springer, 2012, ISSN 0030-8419
- (34) Allen, M. J.: Delivery and Activation of Contrast Agents for Magnetic Resonance Imaging. [Disertační práce] Pasadena: CIT, 2004, 182 p.

- (35) Akbarzadeh, A., Samiei, M., Davar, S.: Magnetic nanoparticles: preparation, physical properties, and applications in biomedicine. *Nanoscale Research Letters*, 7, 2012, p. 1-13, ISSN 1556-276X
- (36) Aptekar, J. W., *et al.*: Silicon Nanoparticles as Hyperpolarized Magnetic Resonance Imaging Agents. *Acsnano*, 3, 2009, p. 4003-4008, ISSN 1936-0851
- (37) Bjørnerud, A., Johansson, L.: The utility of superparamagnetic contrast agents in MRI: theoretical consideration and applications in the cardiovascular system. *NMR Biomed*, 17, 2004, p. 465-477, ISSN 1099-1492
- (38) Shao, H., *et al.*: Magnetic Nanoparticles and microNMR for Diagnostic Applications. *Theranostics*, 2, 2012, p. 55-65, ISSN 1838-7640
- (39) Huang, J., *et al.*: Improving the Magnetic Resonance Imaging Contrast and Detection Methods with Engineered Magnetic Nanoparticles. *Theranostics*, 2, 2012, p. 86-102, ISSN 1838-7640
- (40) Yu, M. K., Park J., Jon, S.: Targeting Strategies for Multifunctional Nanoparticles in Cancer Imaging and Therapy. *Theranostics*, 2, 2012, p. 3-44, ISSN 1838-7640
- (41) Zhen, Z., Xie, J.: Development of Manganese-Based Nanoparticles as Contrast Probes for Magnetic Resonance Imaging. *Theranostics*, 2, 2012, p. 45-54, ISSN 1838-7640
- (42) Macovski, A.: Noise in MRI. *MRM*, 36, 1996, p. 494-497, ISSN 0740-3194
- (43) Gudbjartsson, H., Paty, S.: *MRM*, 36, 1995, p. 332-337, ISSN 1838-7640
- (44) Mazánková, J.: Kontrastní látky a jejich nežádoucí účinky, [Bakalářská práce] Brno:LF MU, 2011, 53 p.